



**FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE LISBOA**

Medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal: caracterização do mercado, do consumo e da segurança

Rute Fernandes

Dissertação

**Mestrado em Regulação e Avaliação de
Medicamentos e Produtos de Saúde**

2015



**FACULDADE DE FARMÁCIA
UNIVERSIDADE DE LISBOA**

Medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal: caracterização do mercado, do consumo e da segurança

2

Rute Fernandes

Dissertação orientada pela Professora Doutora
Maria Sofia de Oliveira Martins e co-orientada pelo
Professor Doutor Hélder Mota Filipe

Mestrado em Regulação e Avaliação de Medicamentos e
Produtos de Saúde

2015

*"The greatest enemy of knowledge is not ignorance, it is the illusion of knowledge."
Stephen Hawking*

Agradecimentos

A realização desta tese de Mestrado não seria possível sem o apoio de diversas pessoas, que contribuíram decisivamente para o sucesso deste projeto.

À Professora Doutora Sofia de Oliveira Martins pelos seus conselhos e críticas, pela sua constante disponibilidade para solucionar todas as questões e pelo incentivo e espírito positivo que sempre demonstrou ao longo deste trabalho.

Ao Professor Doutor Hélder Mota Filipe, por ter aceite co-orientar esta tese, pelo seu apoio e disponibilidade neste projecto, permitindo o acesso às bases de dados do INFARMED, I.P..

À Dra. Cláudia Furtado e à Dra. Alexandra Pego, pela sua cooperação na disponibilização de todos os dados constantes das bases de dados do INFARMED, I.P..

4

Aos meus pais, que sempre acreditaram que este projeto iria chegar a bom porto.

Ao David Lopes, pelo apoio incondicional ao longo dos dois anos de Mestrado.

A todos, o meu sincero agradecimento.

Resumo

Introdução: Desde o seu aparecimento que os medicamentos biológicos demonstraram o seu valor como tecnologia da saúde fundamental em doenças *life-threatening*, sendo um dos segmentos mais promissores da Indústria Farmacêutica. A queda das patentes dos medicamentos biológicos abriu caminho aos Biossimilares, que apresentam como um dos principais desafios, demonstrarem igual perfil de segurança relativamente aos seus Biológicos de Referência e conquistar assim o seu lugar no mercado.

Metodologia: Estudo descritivo, retrospectivo e observacional utilizando a base de dados de consumo de medicamentos biológicos e biossimilares autorizados em Portugal e registados no INFARMED, I.P. e a base de dados SVIG das Notificações de RAMs relativas a medicamentos biológicos e biossimilares no período de 2009 a 2014.

Resultados: Em Portugal assistiu-se a um crescimento do mercado dos biológicos. Os biossimilares contribuíram para uma poupança significativa para o SNS: em 2014, estes medicamentos representavam já 42% do total de embalagens de biológicos vendidos. Quanto à notificação de RAMs relativas a biológicos e biossimilares, a grande maioria dos casos ocorreu no género feminino e no grupo etário dos 18 aos 64 anos. Não se verificaram diferenças estatisticamente significativas na distribuição da gravidade dos casos entre biológicos de referência e biossimilares. Para os biossimilares foram notificados mais casos nos SOC's "Perturbações gerais e alterações no local de administração" e "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos". Para os biológicos de referência, foram notificados mais casos nos SOC's "Perturbações gerais e alterações no local de administração", "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" e "Infeções e Infestações".

Conclusão: Os biossimilares são cada vez mais consumidos e este consumo não se traduz num aumento de reações adversas, quando comparado com os biológicos de referência. A sua segurança e a redução de encargos para o SNS devem ser encaradas como características decisivas aquando da decisão da sua utilização.

Palavras chave: Biológicos; Biossimilares; Consumo; Segurança; RAMs; Farmacovigilância.

Abstract

Introduction: Since they first appeared, biological medicines have been demonstrating their value as a fundamental health technology in life-threatening diseases and they are one of the most promising segments of the Pharma Industry. The expiry of the first biologicals' patents allowed biosimilars to raise who now have, as one of the greatest challenges, to proof their security profile and conquer their place on the market.

Methodology: Descriptive, retrospective and observational study using the data base of biological and biosimilar medicinal products authorized in Portugal and registered in INFARMED and the data base of adverse drug reactions, ADR, to biologicals and biosimilars from 2009 to 2014.

Results: Portugal has assisted a growth in the biological market. Biosimilars contributed to a significant saving to the Portuguese Health System: in 2014 these medicines represented 42% of all sold packages of biologicals. As far as notification of ADR is concerned, the great majority of cases occurred in the feminine gender and in the age group from 18 to 64 years old. There were no statistically significant differences concerning the seriousness of the cases between biologicals and biosimilars. For biosimilars more cases were notified concerning the System of Organ Class, SOC "General disorders and administration site" and "Skin and subcutaneous tissue". For reference biologicals, more cases were notified concerning "General disorders and administration site" , "Skin and subcutaneous tissue" and "Infections and Infestations".

Conclusion: Biosimilars are being increasingly consumed and this consumptions is not leading to more ADR when compared to reference biologicals. Their security and their health economic benefits must be seen as essential features when deciding on their using.

Key Words: Biologicals; Biosimilars; Consumption; Security; ADRs; Pharmacovigilance.

Índice

Lista de abreviaturas	13
1. Introdução	15
Medicamentos biológicos	15
Medicamentos biológicos e biossimilares	22
Processo de fabrico. Exercício de comparabilidade	22
Comparabilidade não-clínica	28
Comparabilidade clínica	29
Planos de Gestão de Risco.....	31
Imunogenicidade.....	34
Alterações pós-AIM aos medicamentos biológicos de referência. Permutabilidade (“Interchangeability”).....	40
Valor da inovação biofarmacêutica.....	46
Biossimilares e o mercado global dos biológicos	49
Desafios da Farmacovigilância	54
Extrapolação de indicações terapêuticas.....	59
Necessidade de enquadramento regulamentar. Regulamentação Internacional	62
Aspetos históricos da Farmacovigilância. O Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal.....	69
Bases de dados relativas a medicamentos biológicos e biossimilares.....	74
2. Objetivos	75
Objetivos Gerais	75
Objetivos Específicos.....	75
3. Metodologia	77
Desenho do Estudo	77
Setting	77
Variáveis do Estudo.....	77
População Alvo.....	78
4. Resultados e Discussão	79
Caracterização do mercado dos Biossimilares na Europa.....	79
Caracterização do mercado de Biológicos de Referência e Biossimilares em Portugal.....	83
Análise da evolução da notificação de RAMs relativas a medicamentos biológicos e biossimilares.....	96
Caracterização da origem das notificações de RAM	96
Caracterização Demográfica dos Casos Suspeitos de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares.....	99

Idade.....	100
Género.....	101
Número de RAMs por caso notificado	102
Caracterização Clínica dos Casos Suspeitos de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares.....	103
Caracterização Terapêutica dos Casos Suspeitos de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares.....	106
5. Conclusão	117
Mercado de Biossimilares na Europa.....	117
Evolução da Notificação de RAMs.....	118
Caracterização Demográfica e Clínica dos Casos Suspeitos de RAMs.....	119
Caracterização Terapêutica dos Casos Suspeitos de RAMs	121
Bibliografia	124

Índice de Gráficos

Gráfico 1 Distribuição anual das autorizações de introdução no mercado de biossimilares na Europa, de 2006 a 2014. (86).....	79
Gráfico 2 Distribuição por substância ativa dos medicamentos biossimilares autorizados na Europa, de 2006 a 2014 (89).....	82
Gráfico 3 Distribuição por DCI da evolução anual das AIMs dos medicamentos biossimilares autorizados na Europa, de 2006 a 2014 (89)	82
Gráfico 4 Evolução do mercado de medicamentos biológicos, de 2009 a 2014, em PVP. (89)...	83
Gráfico 5 Evolução do mercado de medicamentos biológicos, de 2009 a 2014, em número de embalagens. (89).....	84
Gráfico 6 Evolução do mercado de medicamentos biológicos, em PVP (€). (89).....	84
Gráfico 7 Evolução do mercado de medicamentos biológicos, em número de embalagens. (89)	85
Gráfico 8 Distribuição anual de Biossimilares e Biológicos de Referência, de 2009 a 2014, em número de embalagens. (89).....	86
Gráfico 9 Evolução do PVP médio dos medicamentos biossimilares e biológicos de referência (valor por embalagem). (89)	87
Gráfico 10 Distribuição anual do consumo de medicamentos biológicos, em PVP, de 2009 a 2014. (89)	88
Gráfico 11 Evolução anual dos encargos com Filgrastim (PVP, €). (89).....	89
Gráfico 12 Evolução anual dos encargos com Epoetina alfa (PVP, €). (89)	89
Gráfico 13 Evolução anual dos encargos com Epoetina beta (PVP, €). (89).....	90
Gráfico 14 Evolução anual dos encargos com Epoetina zeta (PVP, €). (89)	90
Gráfico 15 Evolução anual dos encargos com Somatropina (PVP, €). (89).....	91
Gráfico 16 Evolução anual dos encargos com Infliximab (PVP, €). (89)	91
Gráfico 17 Distribuição anual do consumo de medicamentos biológicos, em número de embalagens, de 2009 a 2014. (89).....	92
Gráfico 18 Evolução anual do consumo de Filgrastim (nº embalagens). (89).....	93
Gráfico 19 Evolução anual do consumo de Epoetina alfa (nº embalagens). (89)	93
Gráfico 20 Evolução anual do consumo de Epoetina beta (nº embalagens). (89)	94
Gráfico 21 Evolução anual do consumo de Epoetina zeta (nº embalagens). (89).....	94
Gráfico 22 Evolução anual do consumo de infliximab (nº embalagens). (89).....	95
Gráfico 23 Evolução anual do consumo de Somatropina (nº embalagens). (89).....	95

Gráfico 24 Distribuição anual das notificação de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares entre 2009 e 2014. (89).....	96
Gráfico 25 Distribuição anual das notificação de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares por notificador, entre 2009 e 2014. (89) ..	97
Gráfico 26 Proporção relativa de notificações de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares por profissional de saúde, em cada zona geográfica, de 2009 a 2014. (89).....	99
Gráfico 27 Distribuição por Grupo Etário e Género dos casos de RAM notificados. (89)	101
Gráfico 28 Gravidade dos casos por tipo de medicamento. (89)	105
Gráfico 29 Distribuição por género dos SOC's notificados. (89).....	108
Gráfico 30 Distribuição por grupo etário dos SOC's notificados. (89).....	109
Gráfico 31 Distribuição dos SOC's notificados por tipo de medicamento. (89)	111
Gráfico 32 Distribuição dos SOC's notificados para o medicamento Filgrastim. (89)	113
Gráfico 33 Distribuição dos SOC's notificados para o medicamento Infliximab. (89).....	115

Índice de Tabelas

Tabela 1 Biossimilares autorizados na UE. ⁽⁸⁶⁾	81
Tabela 2 Distribuição anual das notificações de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares por origem geográfica, entre 2009 e 2014 ⁽⁸⁹⁾	98
Tabela 3 Distribuição do número de RAMs por caso notificado (2009-2014). ⁽⁸⁹⁾	102
Tabela 4 Distribuição do número de casos por tipo de medicamento. ⁽⁸⁹⁾	103
Tabela 5 Gravidade dos casos. ⁽⁸⁹⁾	103
Tabela 6 Critérios de gravidade das RAMs reportadas ⁽⁸⁹⁾	104
Tabela 7 Distribuição da gravidade dos casos por tipo de medicamento. ⁽⁸⁹⁾	105
Tabela 8 Distribuição do número de SOC's das RAMs reportadas nas notificações (2009 a 2014). ⁽⁸⁹⁾	106

Índice de Figuras

Figura. 1 Top-10 dos medicamentos na Europa (62).....	50
Figura. 2 Penetração dos bioequivalentes na UE5 – França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido (63)	52
Figura. 3 Penetração dos bioequivalentes (62).....	53

Lista de abreviaturas

AIM	Autorização de Introdução no Mercado
CE	Comissão Europeia
CHMP	Committee for Medicinal Products for Human Use
CTD	Common Technical Dossier
DCI	Denominação Comum Internacional
DGRM	Direção de Gestão do Risco de Medicamentos
DNA	Deoxyribonucleic acid
EMA	European Medicines Agency
EPAR	European Public Assessment Report
FDA	Food and Drug Administration
FI	Folheto Informativo
G-CSF	Fator estimulante dos Granulócitos
ICH	International Conference on Harmonization
IFN	Interferão
INFARMED, I.P.	Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde
INN	International Non-proprietary Name
LVT	Lisboa e Vale do Tejo
MeDRA	Medical Dictionary for Regulatory Activities
MDGF	Megacariocyte-derived growth factor
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAES	Post-evaluation efficacy study
PASS	Post-evaluation safety study
PRCA	Pure red-cell aplasia
PSUR	Periodic Safety Update Report
QTPP	Quality Target Product Profile
RAM	Reação Adversa a Medicamentos
RCM	Resumo das Características do Medicamento
rHuEPO	Eritropoetina recombinante humana
RMP	Risk Management Plan
SNS	Serviço Nacional de Saúde
SOC	System Organ Class
UE	União Europeia

URF

Unidade Regional de Farmacovigilância

1. Introdução

Em 1980 surgiu um novo grupo de medicamentos produzidos por tecnologia de DNA recombinante, os medicamentos biológicos. A Indústria Biofarmacêutica expandiu-se rapidamente ao longo dos últimos 30 anos, com um crescimento tão significativo quanto significativas foram as mudanças que estes medicamentos introduziram no sector da saúde: vários milhões de doentes já beneficiaram dos medicamentos biológicos aprovados para doenças raras ou *life-threatening* como o cancro, esclerose múltipla, diabetes, artrite reumatóide e doenças auto-imunes com significativo impacto positivo em termos de qualidade e esperança de vida e redução da mortalidade. Consequentemente, e em contexto social, estes factores conduzem à redução não só dos custos futuros com a doença como também das taxas de absentismo e ao aumento da produtividade. ⁽¹⁾ ⁽²⁾

15

Medicamentos biológicos

Os medicamentos biológicos representam um dos segmentos mais dinâmicos e promissores da indústria farmacêutica com um crescimento anual de mais de 20% ⁽³⁾; se antes de 1990 poucos eram os biológicos aprovados, em 2009 os medicamentos biológicos em fase III de ensaios clínicos já atingiam uma percentagem considerável de toda a *pipeline* da Indústria Farmacêutica; ⁽²⁾ ⁽⁴⁾ Entre 2003 e 2006 estes medicamentos já representavam 22% de todas as novas entidades aprovadas pelas autoridades reguladoras na UE. ⁽⁵⁾ Nos Estados Unidos, no ano 2000, apenas 1 biológico ocupava o *top-ten* dos medicamentos mais vendidos: 10 anos mais tarde o cenário alterou-se e os biológicos conseguiram uma representação de 50%. ⁽⁶⁾

Medicamentos biológicos são aqueles que são produzidos e isolados a partir de sistemas vivos, como bactérias, leveduras ou células de mamíferos, recorrendo à tecnologia do DNA recombinante. ⁽⁷⁾ Aproximadamente 90% dos

medicamentos biológicos são produzidos a partir de três fontes: *Escherichia coli*, leveduras e Células do Ovário de Hamsters Chineses (CHO). (4)

Exemplos de medicamentos biológicos incluem insulinas (moléculas relativamente pequenas), hormona do crescimento humano, eritropoetina, fatores estimulantes dos granulócitos (G-CSF), interferões- α (IFN α), anticorpos monoclonais (moléculas complexas), vacinas e terapias celulares. (8) (4) (9)

Tendo sido desenvolvidos na década de 80, estes biológicos são medicamentos cujas patentes já expiraram ou vão expirar nos próximos anos deixando em aberto a possibilidade de desenvolvimento de produtos farmacêuticos similares aos biológicos - os *Biossimilares*. Os Biossimilares são assim definidos como medicamentos biológicos similares a outros medicamentos biológicos com uso já autorizado. (10)

Muitos destes novos fármacos já estão disponíveis no mercado Europeu, sendo 2006 o ano de aprovação e comercialização do primeiro biossimilar. (10)

16

A questão que imediatamente se levantou, face ao expirar das patentes dos biológicos inovadores, foi a forma como os biossimilares seriam aprovados tendo em conta que são moléculas biológicas extremamente complexas e produzidas por processos igualmente complexos. (2)

A hipótese de estabelecer uma analogia com o processo de AIM dos medicamentos genéricos foi rapidamente abandonada tendo em conta as diferenças óbvias entre os dois tipos de medicamentos. Um medicamento genérico é semelhante ao seu medicamento de referência, quer quantitativa e qualitativamente, quer em termos de biodisponibilidade e bioequivalência. Os biossimilares diferem dos medicamentos genéricos em termos da complexidade das substâncias ativas, da sua micro-heterogeneidade enquanto produto final, dos materiais de partida e dos organismos e células vivas geneticamente modificados usados e dos processos de produção e purificação. (11)

Duas importantes diferenças entre biossimilares e genéricos são o tamanho molecular e o processo de fabrico. A molécula de Paclitaxel, um agente antineoplásico, tem um tamanho de 854Da enquanto uma molécula de filgrastim tem um tamanho de aproximadamente 18000Da. Os anticorpos monoclonais são moléculas ainda maiores com tamanhos moleculares na ordem dos 145000 - 160000Da. (4) (12)

O processo de fabrico dos biossimilares é também muito mais complexo quando comparado com o dos medicamentos genéricos. A produção da proteína de interesse tem como passo inicial a clonagem do gene relevante num vetor e a sua transferência para uma célula hospedeira. Quando a proteína é expressa, a linha celular apropriada é escolhida e expandida num meio de fermentação, produzindo-se a proteína definida. É necessário ainda um passo de purificação para obter a substância ativa final. Usualmente, antes e depois do passo de fermentação, é realizado um controlo de qualidade com o objetivo de confirmar a sequência de DNA do gene clonado. (4) Na indústria biofarmacêutica é por isso muito comum a noção de “*the product is the process*” revelando a importância crucial do processo de fabrico. (11) (13) (14) Este processo de fabrico dos biossimilares utiliza os métodos biotecnológicos e analíticos mais recentes, incluindo atualmente métodos que não estariam disponíveis no momento da aprovação do medicamento de referência. (3)

Os processos de produção e purificação envolvem várias etapas, cada uma delas com um risco associado de influenciar as características do fármaco. (5) Desta forma, o processo de fabrico tem a capacidade de influenciar a qualidade, pureza, parâmetros biológicos e a atividade clínica de um biossimilar sendo que todos estes elementos influenciam a segurança e a eficácia do produto final. (11)

Sempre que, por qualquer razão, se verifique uma alteração ao processo de fabrico, essa alteração deve ser validada, comprovando que as alterações deram origem a um processo similar ao anterior. (7) (15) As recomendações ICH Q5E definem o exercício de comparabilidade que deve ser feito nestes casos,

sendo o resultado do esforço conjunto da FDA - *Food and Drug Administration*, EMA - *European Medicines Agency* e outros organismos reguladores. (7)

Os medicamentos biológicos e biossimilares caracterizam-se não só pela sua sequência de aminoácidos mas também, e particularmente no caso de fármacos mais complexos, pela sua estrutura tridimensional, o grau e localização dos locais de glicosilação e o grau de agregação da proteína, por exemplo. (7)

Perante a complexidade destes fármacos e sabendo que durante o desenvolvimento de biossimilares não é usual a indústria ter acesso aos dados de fabrico do biológico de referência, é virtualmente impossível desenvolver um biossimilar semelhante ao seu biológico de referência sendo a comparabilidade um exercício desenvolvido caso a caso. (4)

Desta forma, um medicamento biossimilar nunca será igual ao seu biológico de referência, apenas similar e, desejavelmente, o mais similar possível sendo que cada biossimilar deve ser sempre considerado uma proteína única. (11)

18

Uma abordagem sequencial deve ser seguida ao longo do desenvolvimento do biossimilar começando com uma caracterização físico-química e biológica: os estudos clínicos e não-clínicos a serem realizados dependem do nível de evidência obtido nos passos anteriores. Não se espera que todos os atributos de qualidade sejam idênticos mas sim que existam pequenas diferenças, aceitáveis quando devidamente justificadas. (16)

Para que um biológico possa ser considerado biossimilar de um inovador deve demonstrar que apresenta um perfil de qualidade, segurança e eficácia similar ao do produto de referência. Com este objetivo são realizados vários testes para analisar as propriedades físico-químicas e biológicas dos biossimilares mas é importante reconhecer as limitações dos ensaios disponíveis e encorajar interpretações cuidadosas dos resultados. (17) (18) É importante que ocorra uma standardização dos ensaios de forma a poderem comparar-se resultados obtidos em diferentes laboratórios. (18)

Os ensaios disponíveis são extremamente complexos, em consonância com a complexidade dos produtos analisados. Entre os ensaios necessários para demonstrar bioequivalência são particularmente importantes os ensaios de ligação aos ligandos, concentração e atividade, e ensaios de farmacocinética assim como, no caso de fármacos com potencial imunogénico, ensaios capazes de detetar a ligação de anticorpos e o seu potencial de neutralização: sabendo que existem poucas *guidelines* específicas acerca de métodos bioanalíticos e da sua validação, este tipo de análises deve receber uma particular atenção por parte dos fabricantes e agências reguladoras. (19)

Também a formulação de um bioequivalente tem uma importância fundamental. Alguns aditivos, utilizados de forma rotineira para estabilizar as proteínas, como polissorbatos, albumina humana ou ureia, podem vir a influenciar o perfil de segurança do produto final: as análises iniciais da substância ativa podem revelar similaridade aceitável ao biológico de referência mas o produto final pode evidenciar potenciais fatores de risco. (17)

19

A formulação farmacêutica do produto final afeta a estrutura tridimensional e o estado de agregação. É o conjunto destas propriedades que é essencial na distribuição e ligação com as moléculas alvo e na interação com outros fatores como os recetores de superfície das células e ácidos nucleicos. As propriedades estruturais dos medicamentos biológicos influenciam grandemente a sua farmacocinética e farmacodinâmica, incluindo a atividade biológica, a eficácia clínica e a segurança de utilização. (7)

Assim, é expectável que ligeiras alterações no processo de fabrico, purificação, extração ou alteração das células utilizadas resultem em medicamentos biológicos com um certo grau de micro-heterogeneidade tornando-se difícil evitar que essa heterogeneidade exista entre lotes do mesmo produto e entre as mesmas proteínas de fabricantes diferentes. (18) (20) (21) (22) (12) Em alguns casos, um bioequivalente pode ser mais similar ao seu biológico de referência do que os lotes do mesmo inovador entre si. (6) A única forma de assegurar que

estas pequenas diferenças se traduzem, ainda assim, em segurança e eficácia, é através da condução de testes pré-clínicos, ensaios clínicos e de planos de Farmacovigilância individualizados. (18)

Na tentativa de competirem com os biológicos de referência por um lugar no mercado, os biossimilares deparam-se com vários obstáculos que, mais uma vez, não podem ser comparados com os obstáculos com que se depararam os medicamentos genéricos aquando das suas primeiras aprovações. Os biossimilares têm que ultrapassar as barreiras associadas ao processo de fabrico, entrada no mercado e *marketing*, armazenamento e outras questões de distribuição (cadeia de frio), aos dispositivos utilizados na administração do fármaco, imunogenicidade, formação e aceitação por parte dos prescritores e requisitos específicos de farmacovigilância. (21) (23)

- Em termos de fabrico, companhias com experiência no fabrico de biológicos terão uma vantagem considerável sobre companhias que não possuam esse tipo de experiência. Temos assistido a várias alianças entre empresas, com vista ao desenvolvimento de fortes competidores. Para além de que é essencial ter em mente que, de uma maneira geral, apenas 1 em cada 10 fármacos aprovados se transforma num sucesso em termos comerciais. (21)

- A impossibilidade de substituição automática dificulta a entrada dos biossimilares no mercado. Enquanto os medicamentos genéricos atingiram elevadas quotas de mercado graças à possibilidade de substituição entre medicamentos de referência e genéricos nas farmácias, o mesmo não acontece com os biossimilares. Será necessário investir na informação a doentes e prescritores com ênfase na diminuição dos custos em saúde; (21)

- A incerteza relacionada com outros potenciais biossimilares também é uma questão a ultrapassar. Estudos indicam que várias empresas desenvolvem neste momento biossimilares de um mesmo medicamento de referência (21 biossimilares de *Herceptin* (trastuzumab) e 21 biossimilares de *Rituxan* (rituximab) estão em desenvolvimento). Desta forma, um biossimilar aprovado

pode beneficiar de *market share* por um período de tempo ou não beneficiar de todo, dependendo da aprovação bem-sucedida de outro biossimilar. ⁽²¹⁾

- Também os titulares de AIM de biológicos, sob a ameaça da perda de patente, investem neste momento em questões essenciais relacionadas com os seus fármacos inovadores como sendo a redução da frequência de administração ou novas tecnologias que permitam uma administração mais conveniente: desta forma poderão eventualmente conseguir extensões de patentes, impedindo a entrada de biossimilares; ⁽²¹⁾

- A dificuldade em obter voluntários para ensaios clínicos é também uma dificuldade enfrentada pelos biossimilares. Os doentes podem demonstrar relutância em participar em ensaios onde uma percentagem vai receber como tratamento um biossimilar, que pode ou não funcionar. Esta questão tem maior relevância quando se trata de doenças graves.

É essencial existir uma amostra suficiente de doentes no ensaio clínico para quantificar de forma significativa o perfil de efeitos adversos. ⁽⁴⁾

Como muitas companhias tentam desenvolver os mesmos biossimilares, pode revelar-se difícil encontrar voluntários em número suficiente já que a procura se faz numa mesma população, restrita. ⁽²¹⁾

Muitos dos ensaios clínicos são estudos de equivalência, desenhados para detetar diferenças entre os produtos. Surge também a questão ética de decidir até que ponto se deve incluir a participação de crianças neste tipo de ensaios em que os medicamentos já se encontram disponíveis – sob a forma dos biológicos de referência - apenas para obter um produto alternativo. ⁽²⁴⁾ As *guidelines* da EMA referem que ensaios clínicos em populações especiais – idosos e crianças, por exemplo – não são normalmente necessários tendo em conta que o objetivo principal dos estudos é estabelecer biossimilaridade e nesse caso a população deve obedecer essencialmente aos critérios de homogeneidade e sensibilidade às diferenças que se pretendem detetar. ^{(25) (26)}

São inegáveis as vantagens e oportunidades que surgiram com o desenvolvimento dos medicamentos biológicos e biossimilares e é expectável que os biossimilares vejam a sua presença no mercado extremamente aumentada nos próximos anos: no final de 2012, na UE, 35 biossimilares de anticorpos monoclonais encontravam-se já na fase de ensaios clínicos. ⁽²⁷⁾

Assim sendo, é essencial que a Indústria Biofarmacêutica e as Agências Reguladoras partilhem informação o mais detalhada possível para que se possa explorar o enorme potencial dos medicamentos biológicos e biossimilares de forma racional e segura. Neste sentido, e sendo um tema ainda pouco estudado, será importante ter uma visão da situação em Portugal no que respeita a estes medicamentos, em matéria de mercado, consumo e segurança.

Medicamentos biológicos e biossimilares

Processo de fabrico. Exercício de comparabilidade

O desenvolvimento de um medicamento biossimilar baseia-se, em parte, no conhecimento científico adquirido a partir do medicamento biológico de referência, sempre que a substância ativa do biossimilar tenha demonstrado ser similar em termos de características físico-químicas e biológicas, à substância ativa do medicamento de referência. ⁽²⁸⁾ Este desenvolvimento deve, em qualquer caso, estar de acordo com as normas ICH e com as *guidelines* de segurança do CHMP. ⁽²⁸⁾

Uma comparação de um biossimilar com uma referência publicamente disponível, como seja uma monografia de uma Farmacopeia, não é considerada suficiente para demonstrar comparabilidade. O exercício de

comparabilidade entre um biossimilar e o biológico de referência implica uma demonstração de similaridade em termos de qualidade, eficácia e segurança.

Uma boa parte da informação acerca do biológico de referência não é divulgada, informação essa que permitiria uma comparação exaustiva entre os dois medicamentos especialmente no que respeita ao processo de fabrico. Ainda assim, os dados analíticos submetidos pelo medicamento biossimilar devem permitir, de forma inequívoca, concluir sobre a similaridade físico-química e biológica entre o medicamento biológico de referência e o biossimilar. (28)

A indústria biofarmacêutica deve ter em conta que, no processo de obtenção de AIM para um biossimilar, um dossier completo de qualidade (módulo 3 do CTD) deve ser apresentado já que o exercício de comparabilidade entre o biossimilar e o biológico de referência é um elemento adicional aos requisitos comuns daquele dossier da qualidade.

O desenvolvimento de um biossimilar deve concentrar-se em dois aspetos distintos: não só deve ter em conta que as características moleculares e os atributos de qualidade do novo produto devem ser comparáveis com os do medicamento de referência, como também deve demonstrar a *performance* e consistência do processo de fabrico em si. (28)

O medicamento biológico de referência deve servir de ponto de partida para o desenvolvimento e processo de fabrico do biossimilar. O designado *Quality Target Product Profile, QTPP*, é o conjunto de informação disponível sobre o medicamento de referência, obtida através de caracterização intensiva, que servirá de base ao desenvolvimento do biossimilar. (28) Consiste num perfil de especificações com impacto direto na qualidade, segurança e eficácia terapêuticas. (29)

O processo de fabrico e controlo de um biossimilar é direcionado pela própria evolução do desenvolvimento do fármaco, de acordo com o *QTPP* e tendo em

conta o estado da arte e as consequências do processo de fabrico nas características do produto.

Na fase inicial, vários lotes do medicamento de referência devem ser adquiridos e, recorrendo a métodos analíticos, a sequência de aminoácidos deve ser determinada. A análise dos lotes originais deve ser feita no momento em que são adquiridos e no final da validade ao mesmo tempo que as especificações de qualidade iniciais e o *QTPP* são atualizados. ⁽¹⁶⁾

O processo de fabrico de um biossimilar pode introduzir variações moleculares, isoformas ou outras substâncias aparentadas assim como impurezas. Desta forma, o processo de fabrico deve ser cuidadosamente selecionado para atingir o *QTPP*. Também o vetor de expressão deve ser escolhido tendo em conta que sistemas de expressão diferentes podem resultar em consequências indesejáveis como padrões de glicosilação atípicos, maior variabilidade ou um perfil de impurezas diferente, quando comparado com o biológico de referência.

O processo de fabrico do biossimilar não tem que ser idêntico ao do biológico de referência (informação concreta acerca do processo de fabrico do medicamento de referência está, na grande maioria das vezes, inacessível) sendo selecionado de acordo com as características que se pretendem obter e de acordo com o estado da arte da tecnologia disponível. ⁽²⁸⁾

Independentemente do processo de fabrico escolhido, este deve mostrar ser adequado à manutenção da estabilidade, compatibilidade, integridade e atividade da substância ativa.

A estabilidade de um biossimilar deve ser determinada de acordo com as recomendações ICH Q5C. As reivindicações relativas à estabilidade e compatibilidade devem ser apoiadas por documentação e não podem ser extrapoladas a partir do medicamento de referência. ⁽²⁸⁾

Devem ser utilizados vários lotes do produto de referência no exercício de comparabilidade para que se possa obter um perfil de qualidade representativo.

Sempre que existam várias dosagens ou apresentações, a sua escolha deve ser devidamente justificada. (28)

O exercício de comparabilidade entre o biossimilar e o biológico de referência deve ser o mais exaustivo possível, envolvendo na análise de ambos os medicamentos, métodos sensíveis que não só permitam verificar as similaridades mas também detetar pequenas diferenças em todos os aspetos pertinentes da avaliação da qualidade. Estas diferenças devem ser devidamente justificadas e avaliado o seu potencial impacto na segurança e eficácia.

Não é expectável que todos os atributos de qualidade do biossimilar sejam iguais aos do biológico de referência: sempre que se verifiquem diferenças, quantitativas ou qualitativas, estas devem ser justificadas e deve ser demonstrado que não têm impacto na *performance* do medicamento. São particularmente importantes os atributos que possam ter impacto na imunogenicidade do produto ou na sua potência ou que não foram identificados no produto de referência. (28)

25

Devem ser estabelecidos limites de aceitação para o exercício de comparabilidade, baseados principalmente na determinação dos atributos de qualidade do medicamento de referência. Estes limites de aceitação são também determinados tendo em conta o número de lotes analisados, o atributo de qualidade que está a ser testado, o tempo no qual se realiza a análise dos lotes e o método utilizado. É importante não confundir estes limites de aceitação do exercício de comparabilidade com os eventuais limites das especificações para libertação de lotes, por exemplo. (28)

Sempre que, no decorrer do exercício de comparabilidade, existir um passo de preparação de amostras, as técnicas utilizadas devem ser descritas e o seu impacto nas amostras deve ser devidamente documentado e avaliado.

Em termos de avaliação das propriedades físico-químicas, a comparação envolve os parâmetros físico-químicos e a identificação estrutural das

substâncias aparentadas e impurezas. A caracterização físico-química inclui a determinação da composição, propriedades físicas e estrutura primária do bioequivalente; a sequência alvo de aminoácidos do bioequivalente deve ser confirmada e espera-se que seja igual à do biológico de referência. As sequências de aminoácidos C-terminal ou N-terminal, assim como os grupos SH livres e as pontes de dissulfureto devem ser também alvo de comparação.

(28)

A existência e o grau de eventuais modificações pós-translacionais (glicosilação, oxidação, desamidação) devem ser devidamente caracterizados: a glicosilação, por exemplo, pode afetar a atividade biológica das proteínas ao provocar alterações na semi-vida de eliminação. Pode também afetar a estabilidade da molécula e interferir nas ligações célula-célula. O padrão de glicosilação é ele próprio condicionado pelas condições de crescimento da cultura como sejam alterações de pH, a disponibilidade de precursores e nutrientes ou a presença ou ausência de hormonas, entre outras. (22)

A atividade biológica do bioequivalente isto é, a sua capacidade de atingir um determinado efeito biológico, é um ponto essencial no exercício de comparabilidade. A utilização de vários ensaios e metodologias complementares deve ser sempre considerada tendo em conta as propriedades biológicas do produto e a adequabilidade e limitações desses ensaios. Quaisquer que sejam os ensaios utilizados, devem demonstrar que são suficientemente sensíveis e específicos para o fim a que se destinam e, caso se aplique, que estão de acordo com os requisitos da Farmacopeia Europeia para ensaios biológicos. (28)

O perfil de impurezas relacionadas com o processo no bioequivalente e no biológico de referência pode também ser diferente sendo sempre preferível recorrer a métodos de purificação, salvo nas situações em que o perfil de impurezas do bioequivalente lhe confere uma vantagem de segurança.

O perfil de impurezas deve ser comparado quantitativa e qualitativamente utilizando métodos analíticos. Esta comparação deve ter em conta vias de

degradação específicas (oxidação, agregação, por exemplo) e modificações proteicas pós-translacionais. Pode ser útil realizar ensaios em diferentes momentos temporais e em diferentes condições de armazenamento para melhor comparar os dois medicamentos. O momento temporal em que se realizam os ensaios deve ser mencionado e o seu potencial efeito na qualidade do produto deve ser discutido. (28)

Como já foi referido, as impurezas relacionadas com o processo podem ser diferentes entre o biossimilar e o biológico de referência, em termos qualitativos. Deste modo, uma comparação qualitativa não fornecerá informação particularmente relevante. No entanto, é importante que sejam aplicadas as tecnologias adequadas e de acordo com as *guidelines* existentes, para avaliar e justificar potenciais riscos associados à identificação destas impurezas (particularmente no que respeita à possibilidade de desencadearem reações de imunogenicidade). (28)

É importante considerar também o risco de contaminação com patógenos provenientes do dador, no caso de produtos extraídos do sangue humano ou do plasma. (5)

27

Os testes e ensaios incluídos nas especificações, tanto para o biossimilar como para o biológico de referência, são específicos para cada produto e devem ser definidos de acordo com o descrito nas recomendações ICH Q6B assim como também deve ser descrito o racional associado à definição dos critérios de aceitação. (30)

O prazo de validade do biossimilar deve ser justificado com base em dados de estabilidade sem que exista necessidade de fazer comparações diretas com o biológico de referência. (28)

Uma vez que a AIM tenha sido atribuída, não está prevista, a nível regulamentar, qualquer redemonstração posterior de biossimilaridade.

Uma vez assegurada a comparabilidade em termos de qualidade, o biossimilar deve apresentar também eficácia e segurança clinicamente comparáveis. É importante realçar que o mesmo biológico de referência deve ser usado nas três partes do dossier (qualidade, segurança e eficácia). (31)

Comparabilidade não-clínica

Quanto mais comparável ao biológico de referência for o biossimilar, do ponto de vista analítico, menores as incertezas e mais direcionados/personalizados os estudos clínicos e não-clínicos. (16) (12)

Antes do desenvolvimento clínico devem ser realizados estudos não-clínicos que englobam a avaliação fármaco-toxicológica. Estes estudos devem ser comparativos e suficientemente sensíveis para detetar diferenças de resposta entre o biossimilar e o biológico de referência e não apenas detetar a existência de resposta. (28)

São vários os ensaios que podem ser realizados, dependendo sempre do produto estudado. Estudos *in vitro*, como estudos de ligação ao recetor, podem ser realizados para estabelecer comparabilidade de reatividade. Em termos de estudos *in vivo*, são realizados testes em espécies animais, consideradas as mais adequadas, desenhados de modo a maximizar a informação obtida e assim comparar o biossimilar e o biológico de referência que serão utilizados nos ensaios clínicos. (28)

Os estudos não-clínicos envolvem, sempre que seja possível e o modelo o permitir, estudos de toxicidade repetida, incluindo toxicocinética (título de anticorpos, reatividade cruzada e capacidade neutralizante) estudos farmacocinéticos e farmacodinâmicos e testes de tolerância local. (3) (28)

O objetivo destes estudos passa não só por contribuir para a demonstração de comparabilidade mas também para detetar potenciais diferenças entre os medicamentos comparados. ⁽³⁾

Todos os ensaios devem ter uma duração apropriada que lhes permita detetar diferenças relevantes na toxicidade ou na resposta auto-imune. ⁽³¹⁾ Na escolha da espécie animal a utilizar nos testes deve ser tida em conta a atividade farmacológica, baixa imunogenicidade e propriedades farmacocinéticas para se atingirem resultados adequados nos testes pré-clínicos. ⁽⁵⁾

Outros estudos de toxicidade como toxicidade reprodutiva, mutagenicidade e carcinogenicidade, não são exigidos para os biossimilares a menos que os testes de toxicidade por repetição de dose indiquem expressamente esta necessidade.

Comparabilidade clínica

A condução dos estudos clínicos depende do conhecimento existente acerca do biológico de referência e das indicações terapêuticas reivindicadas. ⁽³⁾ ⁽³¹⁾

Para demonstrar comparabilidade clínica entre o biossimilar e o biológico de referência é normalmente necessária a realização de um ensaio clínico comparativo: as margens de comparação devem ser previamente estabelecidas e justificadas e a sensibilidade do ensaio deve estar assegurada (de acordo com as recomendações ICH E10). ⁽³¹⁾ ⁽³²⁾

Os ensaios clínicos comparativos não são realizados do mesmo modo que os ensaios que seriam necessários para uma nova substância ativa devido à experiência clínica proveniente do uso do biológico de referência ao longo dos anos. ⁽³⁾

O programa de um ensaio clínico, aceite pelos reguladores, pode ser tanto mais abreviado quanto mais similares forem os perfis do medicamento de referência e do biossimilar e quanto maior a similaridade demonstrada através de estudos apropriados (ensaio de ligação aos recetores, qualidade, testes em animais). Ensaio clínico de alguma forma abreviado, assegura que não são realizados ensaios desnecessários em humanos e que os custos avultados associados aos ensaios clínicos são reduzidos. (3)

O exercício de comparabilidade clínica é um processo gradual que deve começar com estudos de farmacocinética e farmacodinâmica seguidos de ensaios de segurança e eficácia. (3) (31)

Em termos de farmacocinética devem ser exploradas, não só a absorção e biodisponibilidade como também as características de eliminação tais como a *clearance* e a semi-vida de eliminação.

Em termos de farmacodinâmica, devem ser escolhidos marcadores que marcadamente demonstrem efeito terapêutico. As comparações entre o biossimilar e o biológico de referência devem ser realizadas numa população onde as possíveis diferenças sejam claramente identificadas. A escolha da população, *design* do estudo e duração devem ser justificadas. Estudos de farmacodinâmica/farmacocinética podem ser úteis na obtenção de informação sobre a relação exposição/efeito. Estudos com mais do que uma dosagem podem também ter utilidade. (31) A confirmação da existência de um perfil comparável nos estudos de farmacocinética e farmacodinâmica vai justificar a mesma posologia entre biossimilar e biológico de referência. (33)

Ainda que o biossimilar tenha demonstrado ser comparável ao biológico de referência em termos de eficácia, o seu perfil de segurança pode ser diferente, em termos de natureza, gravidade ou incidência de RAMs: estes pontos devem ser cuidadosamente comparados entre os dois medicamentos. (3) (31)

Planos de Gestão de Risco

É consensual que a informação clínica pré-comercialização é manifestamente insuficiente para identificar todas as potenciais diferenças entre os medicamentos. A informação de segurança dos medicamentos biológicos e biossimilares, à semelhança do que acontece com outras classes de medicamentos, é muito reduzida no momento da AIM devido a uma multiplicidade de fatores: reduzido número de indivíduos nos ensaios clínicos, população incluída restrita em termos de idade e etnia, co-morbilidades e co-medicação, condições controladas de utilização dos medicamentos, duração de exposição ao medicamento e *follow-up* relativamente curto e problemas estatísticos associados à avaliação de múltiplos *outcomes*. (34)

Todas estas questões fazem com que a segurança dos biossimilares deva ser monitorizada de forma constante durante a fase pós-comercialização e ao longo do ciclo de vida do medicamento. (31) (34)

Uma posição mais pró-ativa da nova Legislação Europeia introduziu a necessidade de uma correta e eficaz *Gestão do Risco*. A Gestão do Risco inclui quatro etapas: deteção, avaliação, minimização e comunicação do risco, todas elas com o objetivo de assegurar que os benefícios excedem os riscos, tanto para o doente individual como para a população em geral. (34)

De acordo com as guidelines emitidas pela EMA, um sistema de gestão de risco define-se como “*um conjunto de atividades e intervenções de farmacovigilância delineadas com o objetivo de identificar, caracterizar, prevenir ou minimizar riscos relacionados com os medicamentos, e avaliar a efetividade dessas mesmas intervenções*”. (34)

As atividades desenvolvidas na gestão do risco podem sofrer alterações de forma a acompanhar o desenvolvimento técnico, científico e legislativo e de modo a acompanharem a informação disponível, os riscos identificados e o seu impacto estimado na saúde pública, e a fase do ciclo de vida do medicamento.

(34)

No âmbito do pedido de AIM, e de acordo com a Diretiva 2001/83/EC e com as *guidelines* de Farmacovigilância, o titular deve apresentar “*uma descrição detalhada da farmacovigilância e, quando apropriado, do sistema de gestão de risco que o detentor de AIM vai introduzir*”. Estes documentos devem considerar riscos identificados durante o desenvolvimento do produto e riscos potenciais. (31) (34) (35) (36)

Os Planos de Gestão de Risco, *RMP*, *Risk Management Plan*, asseguram que os benefícios de um medicamento ultrapassam os riscos maioritariamente através de uma abordagem de redução do risco embora, sempre que possível, também devam ser considerados aumentos dos benefícios. (34) Um RMP descreve o que se sabe acerca da segurança do medicamento e refere como o fabricante monitoriza e preenche quaisquer falhas conhecidas ou potenciais. Refere ainda quais as medidas necessárias para prevenir ou minimizar potenciais riscos. (3)

Cada RMP é composto por duas partes: na parte I, e incorporando os conceitos da ICH E2E, devem constar as Especificações de Segurança, que sumarizam o perfil de segurança do produto num momento específico do seu ciclo de vida, e o Plano de Farmacovigilância baseado nestas mesmas especificações. As especificações de segurança devem compilar os riscos identificados, os riscos potenciais e informação em falta (*missing information*). O objetivo é permitir à Indústria e aos Reguladores identificar a necessidade de recolher dados específicos e facilitar a construção do Plano de Farmacovigilância. As especificações de segurança são atualizadas tendo em conta a experiência pós-comercialização, fazendo referência a padrões de utilização e indicações diferentes dos previstos e descritos no RCM. Problemas de segurança relacionados com populações não estudadas na fase pré-aprovação devem ser analisados assim como as possíveis alterações ao RCM. O Plano de Farmacovigilância, baseado nas especificações de segurança, deve propor ações relativas aos problemas de segurança identificados; (34) (37)

A parte II consiste na avaliação da necessidade de medidas de minimização do risco – esta necessidade é avaliada através da análise das medidas de rotina e da necessidade de medidas adicionais. Se estas medidas adicionais forem consideradas necessárias, na parte II deve também constar o Plano de Minimização do Risco, referindo tanto as medidas de rotina como as medidas adicionais que vão reduzir o risco de cada problema de segurança, individualmente. ⁽³⁴⁾ Se existir uma monitorização específica de um problema de segurança relativo ao biológico de referência ou à classe do produto, este facto deve também ser tido em consideração no RMP. ⁽³¹⁾

Os RMP são mandatórios no caso de novos pedidos de AIM para produtos contendo novas substâncias ativas, biológicos/biossimilares e medicamentos genéricos sempre que sejam identificados problemas de segurança no medicamento de referência que impliquem medidas adicionais de minimização do risco. ⁽³⁴⁾

Os RMP podem ser requeridos pelas autoridades competentes (tanto na fase de pré como de pós-comercialização) ou pelos titulares de AIM perante a identificação de um problema de segurança.

Os RMP são também necessários sempre que se verificar uma alteração significativa a uma AIM: novas dosagens, novas vias de administração, novos processos de fabrico de medicamentos biológicos e biossimilares ou alterações significativas nas indicações. ⁽³⁴⁾

A comunicação do risco, de modo adequado e temporalmente correto, é uma parte essencial do processo de farmacovigilância e gestão do risco. Os doentes e os profissionais de saúde necessitam de informação precisa e comunicada de forma correta acerca dos riscos associados ao medicamento e à condição para a qual é usado para que possa ser tomada uma decisão informada sobre qual o tratamento mais apropriado. Os RCMs e FIs são os meios mais importantes de informar profissionais de saúde e doentes acerca dos riscos associados à medicação mas podem ser necessários materiais adicionais (Cartas dirigidas aos profissionais de saúde, DHCPL- *Dear Healthcare*

professional letters, guias de prescrição e de dispensa, *checklists* para avaliar a compreensão, conhecimentos e atitudes perante os riscos, dirigidas a vários públicos alvo, folhetos de informação aos doentes ou programas específicos de formação, entre outros). Os titulares de AIM podem produzir materiais educacionais para informar e educar os profissionais de saúde e doentes mas estes materiais só se tornam obrigatórios como condição de concessão de AIM quando forem considerados estritamente necessários para a segurança e uso eficaz do medicamento. (34)

A definição de RMP implica a avaliação da efetividade de todas as medidas levadas a cabo no decorrer do processo. Com uma política europeia de transparência cada vez mais ativa, é desejável que medidas que envolvem um investimento considerável de recursos, demonstrem que atingiram os seus objetivos. Sempre que tal não se verificar, será necessário adotar medidas alternativas. A avaliação da sua efetividade ajudará também na definição do tipo de medidas mais adequado a cada problema específico de segurança. (34)

Imunogenicidade

A imunogenicidade é uma importante questão a ter em conta já que alguns doentes desenvolvem, de uma forma clinicamente significativa, anticorpos anti-fármaco. (38)

As consequências de uma resposta imune a proteínas terapêuticas podem variar desde o aparecimento transiente de anticorpos sem qualquer significado clínico até situações passíveis de colocar a vida em risco. (5) (38) (39)

Dependendo do potencial imunogénico da proteína terapêutica e da raridade da doença, a informação sobre imunogenicidade antes da aprovação de AIM é bastante reduzida. A análise da imunogenicidade torna-se assim uma questão que deve ser avaliada de forma sistemática no período pós-aprovação, e de

uma forma individualizada, já que a informação proveniente de outras proteínas relacionadas apenas pode ser considerada como adjuvante. ⁽³⁹⁾

A resposta imunitária contra as proteínas terapêuticas pode ser influenciada por fatores relacionados com o produto, com o doente ou com a doença.

Os fatores relacionados com o doente podem ser de origem genética, como uma ausência da tolerância normal à proteína endógena ou uma ausência de tolerância adquirida resultante de uma imunossupressão, secundária a uma doença ou medicação. ⁽³⁹⁾ ⁽⁴⁰⁾ As variações inter-doentes podem ser resultantes de polimorfismos alélicos ao nível do complexo major de histocompatibilidade (MHC) ou polimorfismos nas citoquinas, por exemplo. ⁽³⁹⁾

Doenças concomitantes, particularmente renais ou hepáticas, podem também influenciar a imunogenicidade. ⁽⁴⁰⁾ No caso de alguns produtos, foi reportada uma resposta imunológica diferente em diferentes indicações e em diferentes estadios da doença. ⁽³⁹⁾ ⁽³¹⁾ Medicação concomitante pode também interferir na imunogenicidade, aumentando ou diminuindo o risco de desenvolvimento de uma resposta imune às proteínas terapêuticas. Deve ser prestada particular atenção a doentes submetidos a tratamentos anteriores que possam modular a resposta imune e que tenham um impacto a longo prazo no sistema imunitário. ⁽³⁹⁾

A imunogenicidade parece também ser maior quando os biológicos são administrados por via subcutânea ou intramuscular, apresentando uma severidade menor nas administrações locais e intravenosas. ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴¹⁾ ⁽⁴⁾ ⁽³⁸⁾ ⁽³⁹⁾ Doses mais elevadas ou administrações crónicas aumentam a exposição ao fármaco e consequentemente aumentam o risco de desenvolvimento de imunogenicidade. ⁽⁴⁰⁾ ⁽⁴²⁾ ⁽³⁹⁾ Fármacos administrados de modo contínuo são normalmente menos imunogénicos do que os que são administrados intermitentemente: tratamentos intermitentes ou re-exposições após um longo período sem medicação podem estar associados a uma resposta imunitária exacerbada. ⁽³⁹⁾ ⁽¹²⁾ Deve ser recolhida informação suficiente e numa população

suficientemente heterogênea para caracterizar da melhor forma a variabilidade na resposta imunitária. (31).

Os dados provenientes de uma determinada faixa etária nem sempre podem ser extrapolados para outras já que a resposta imunitária aos biológicos e biossimilares pode estar relacionada com a idade. As crianças, por exemplo, podem ter uma resposta imune diferente; surge assim a questão dos estudos neste grupo populacional: se o produto está indicado para crianças os estudos de imunogenicidade devem ser feitos nesta população de forma a justificarem a posologia e dosagens propostas. (39)

O potencial imunogénico é também influenciado pela natureza da substância ativa, por impurezas relacionadas com o processo ou com o produto e por excipientes. (38)

Impurezas, como endotoxinas ou proteínas desnaturadas podem desencadear imunogenicidade assim como biológicos que não sejam uniformemente solúveis e formem agregados. As propriedades estruturais das moléculas como sendo a sequência de proteínas e o grau de glicosilação também podem ser fatores desencadeadores de imunogenicidade. Outros fatores com influência nesta questão incluem a formulação e o armazenamento: o impacto do material de acondicionamento primário e as condições de utilização clínica – diluição em soluções de infusão, dispositivos para infusão – podem influenciar o potencial imunogénico das proteínas terapêuticas. (40) (8) (39)

As consequências do desenvolvimento de imunogenicidade são assim muito vastas, variando desde serem consideradas irrelevantes, causarem perda de eficácia, ou provocarem situações potencialmente graves ou fatais (5) (38) (12): as manifestações mais comuns passam por anafilaxia ou reações alérgicas; consequências graves foram relatadas no caso do fator de crescimento derivado de megacariócitos (MDGF), em que anticorpos contra o medicamento biológico também neutralizaram a trombopoetina endógena levando a uma trombocitopenia severa. (40) O desenvolvimento deste fator de crescimento foi

abandonado na fase de ensaios clínicos devido à ocorrência de trombocitopenia em 13 dos 325 voluntários saudáveis. (8) (41)

Outro exemplo grave de imunogenicidade é a aplasia das células vermelhas (PRCA), uma doença que se caracteriza pela formação de anticorpos anti-epoetina que neutralizam toda a eritropoetina humana recombinante (rHuEPO) existindo também reação cruzada com a eritropoetina endógena. (42) A rHuEPO é utilizada desde meados de 1980, sendo considerado um medicamento seguro: o desenvolvimento de anticorpos era considerado um efeito adverso muito raro, com apenas 3 casos publicados antes de 1998. Apesar de nos encontrarmos perante um inovador com vários anos de experiência de utilização em doentes, verificou-se um aumento de incidência de PRCA entre 2000 e 2002 que conduziu a mais de 200 casos confirmados (pico máximo observado em 2002, com uma taxa de eventos reportados de 4,5 casos por 10.000 doentes/ano). (42) (43) (44)

As razões que desencadearam a imunogenicidade não foram completamente esclarecidas sendo que várias hipóteses apontam como causa uma ligeira alteração de formulação (sugerida pelo CHMP para prevenir um eventual risco de transmissão da doença de Creutzfeldt-Jakob), a utilização da via subcutânea ou o armazenamento e manuseamento incorretos do produto. (5) (18) (22) (23) (42) (45) (44) Como consequência, vários doentes deixaram de conseguir produzir os seus próprios glóbulos vermelhos e deixaram também de responder a outras formas do mesmo fármaco sendo que muitos se tornaram permanentemente dependentes de transfusões. (38)

Qualquer ligação de anticorpos altera a farmacocinética embora os anticorpos neutralizantes alterem diretamente a farmacodinâmica: em qualquer uma das situações a resposta imunitária pode provocar alterações com impacto na segurança e eficácia do medicamento. (31) O valor preditivo dos estudos não-clínicos para avaliação de imunogenicidade dos medicamentos biológicos e biossimilares em humanos é baixo devido à imunogenicidade inevitável das proteínas humanas quando administradas nos animais. Ainda assim, estes estudos em modelos animais são úteis na avaliação das consequências das

respostas imunes e na avaliação da correlação entre os anticorpos e os efeitos farmacocinéticos e farmacodinâmicos. (31) (39) (40) (18) (12)

A estratégia de avaliação do potencial imunogénico deve incluir testes de identificação e confirmação da presença de anticorpos e determinação da sua especificidade assim como ensaios que determinem a capacidade neutralizante. Devem também ser realizados ensaios para marcadores relevantes ou medições farmacocinéticas que avaliem e caracterizem o impacto clínico destes anticorpos, tendo como referência os valores basais de cada doente. (46)

Os testes de anticorpos realizados devem ser validados e suficientemente sensíveis e específicos para detetar um baixo nível de anticorpos e uma baixa afinidade. Devem demonstrar precisão, sensibilidade, especificidade e robustez. (31) (17) (39) A periodicidade e o momento dos testes de anticorpos devem também ser alvo de justificação. Mesmo assegurando estas características, elas podem ser insuficientes para prever casos raros de imunogenicidade. (31) (17)

38

Tendo em conta que o desenvolvimento e a incidência de imunogenicidade são imprevisíveis, será necessário apresentar resultados a longo prazo da monitorização de anticorpos, a intervalos pré-definidos. Nos casos em que o biossimilar se destina a uma administração crónica, é necessário, na fase pré-comercialização, uma monitorização de um ano dando continuidade aos estudos de imunogenicidade na fase pós-comercialização. (3) (31)

Deve ser dada particular atenção aos casos em que o desenvolvimento de imunogenicidade resulte na formação de anticorpos que possam afetar de forma grave as proteínas endógenas e as suas funções biológicas fundamentais. (40) (18) (5) Desta forma, os testes de anticorpos devem ser considerados uma parte fundamental dos protocolos de ensaios clínicos. (31) É importante também reconhecer as limitações dos testes disponíveis e a necessidade de uma cuidadosa interpretação dos resultados. (17)

Apenas dados a longo prazo podem demonstrar a relevância de pequenas diferenças no potencial imunogénico de um fármaco. ⁽¹⁸⁾ Por mais exaustivo que seja o exercício de comparabilidade, mesmo biológicos com vários anos de mercado demonstram que a bioequivalência não é totalmente assegurada: existem 6 empresas farmacêuticas que produzem somatropina recombinante sendo que todos os produtos disponíveis apresentam 191 aminoácidos, sem vestígios de resíduos de carboidratos e um peso molecular de aproximadamente 22000Da. Apesar das similaridades na composição, estes 6 produtos são metabolizados a diferentes velocidades originando semi-vidas de eliminação que vão desde 1,75 horas a 7-10 horas. ⁽⁸⁾

Também o medicamento *Alpheon* - biossimilar do *Roferon-A*, interferão α -2a - viu o seu pedido de AIM rejeitado pela EMA devido a diferenças verificadas entre este medicamento e o seu biológico de referência: diferenças qualitativas e quantitativas no perfil de impurezas; dados de estabilidade insuficientes; processo de fabrico inadequadamente validado; diferentes taxas de ocorrência de efeitos adversos; documentação sobre imunogenicidade inadequada com validação inadequada de métodos e ensaios. ^{(47) (48) (18)}

39

Atualmente não existem métodos analíticos nem ensaios *in vitro* que permitam caraterizar completamente uma proteína recombinante assim como não existem métodos para prever a sua eficácia clínica. ⁽²²⁾

Conjuntamente com o pedido de AIM, a indústria deve apresentar o Plano de Gestão de Risco, de acordo com a legislação Europeia e *guidelines* de Farmacovigilância em vigor, no qual a imunogenicidade deve ser sempre referida tendo em conta riscos identificados durante o desenvolvimento do produto e potenciais riscos e consequências de uma resposta imunitária não desejável. O exercício de avaliação da imunogenicidade deve ser sempre multidisciplinar, agregando informação de qualidade e dados clínicos e não-clínicos. ⁽³⁹⁾

Este exercício pode ser particularmente difícil (e importante) no caso de proteínas que desempenham funções endógenas críticas ou que são

complexas e de grandes dimensões, como os anticorpos monoclonais: assegurar a segurança dos doentes e manter a eficácia do tratamento é sem dúvida o grande desafio apresentado aos biossimilares. (22)

Alterações pós-AIM aos medicamentos biológicos de referência.

Permutabilidade (“Interchangeability”)

Perante a importância que as características da substância ativa, formulação, processo de fabrico e armazenamento, entre outras, têm nas propriedades do produto final e consequentemente nos efeitos adversos e potencial imunogénico dos biossimilares, é importante assegurar que não são estas as questões responsáveis pela dificuldade de aceitação ou menor penetração destes medicamentos no mercado.

Há que realçar que também os medicamentos biológicos inovadores e utilizados como referência para os biossimilares, sofrem, ao longo do seu ciclo de vida, diversas alterações que acarretam em si, teoricamente, o potencial para influenciar o produto final e todas as características chave responsáveis pelo sucesso ou não da proteína terapêutica: alterações de formulação, alterações ao processo de fabrico, alterações de condições de armazenamento, alteração de fabricantes de substância ativa ou excipientes, alterações de materiais de acondicionamento primário, entre outras. Considerando que a rotulagem não muda aquando das alterações ao processo de fabrico, médicos e doentes, de um modo geral, não se apercebem das alterações ao medicamento nem da comparabilidade aplicada. (49)

Estas alterações não são motivo de desconfiança já que são apresentados todos os estudos e ensaios necessários para justificar cada alteração e os novos parâmetros propostos, de acordo com a legislação em vigor. Os fabricantes são obrigados a demonstrar que a segurança e eficácia dos produtos permanecem comparáveis, antes e depois das alterações pós-comercialização. (3) A qualidade, segurança e eficácia destes fármacos, com

vários anos de mercado, não são postas em causa sempre que é submetida uma alteração aos termos de AIM.

De acordo com as indicações da ICH Q5E – que aborda o exercício de comparabilidade de biológicos sujeitos a alterações ao processo de fabrico – existe um exercício de comparabilidade com o objetivo de assegurar qualidade, segurança e eficácia do produto produzido antes e após a alteração ao seu processo de fabrico. A demonstração de comparabilidade deve ser baseada em testes analíticos e nalguns casos, dados clínicos e não-clínicos. Esta demonstração de comparabilidade não significa necessariamente que os atributos de qualidade do produto antes e depois da alteração são idênticos, significa sim que são bastante similares. (16) (3) (50)

O biológico inovador *Rebif* (interferão β -1a, usado no tratamento da esclerose múltipla), cuja AIM foi obtida em maio de 1998, foi sujeito a várias alterações sendo que algumas delas teriam, teoricamente, o potencial para provocar variações a nível da qualidade, segurança e eficácia da proteína terapêutica:

- Em 1999 foi submetida uma alteração com o intuito de alterar, de forma ligeira, o processo de fabrico da substância ativa; outra alteração do mesmo género foi apresentada um ano depois;
- Em 2001 foi alterado o fornecedor de um composto intermédio utilizado na produção da substância ativa;
- Ainda em 2001 foi submetido um pedido de alteração com vista a modificar o processo de fabrico da substância ativa;
- A alteração ao processo de fabrico da substância ativa foi submetida novamente em 2002 (“*minor changes*”) e em 2004;
- Em 2006 foram submetidas duas alterações com o objetivo de alterar o processo de fabrico da substância ativa e o processo de fabrico do produto final;
- Um ano depois, em 2007, foi proposta uma alteração à formulação;
- As condições de armazenamento foram alteradas em 2009;
- Em janeiro de 2010 foram submetidas duas alterações: introdução de uma nova linha celular para o interferão β -1a e alteração do processo de fabrico da substância ativa;

- Ainda no ano de 2010 foi submetida uma alteração do fabricante da substância ativa e a introdução de uma nova apresentação sob a forma de canetas pré-cheias;
- Mais recentemente, em 2013, o fabricante da substância ativa foi novamente alterado;
- Nesse mesmo ano foram submetidas novas alterações, ligeiras, ao processo de fabrico da substância ativa. (51)

Qualquer uma das alterações submetidas apresenta o potencial para originar um produto final com características diferentes das do produto pré-alterações. Ainda assim, a qualidade, segurança e eficácia do biológico não foram postas em causa cada vez que se realizou uma alteração, nem a sua prescrição e utilização foram de alguma forma comprometidas. Comprovando-se a comparabilidade entre os produtos, antes e depois das alterações, podemos concluir que continuamos perante produtos similares.

O facto de lotes do mesmo produto não serem idênticos entre si é um princípio aceite no caso dos biológicos. No caso das alterações ao processo de fabrico, as diferenças detetadas e intencionais devem ser geridas de acordo com as indicações da ICH Q5E enquanto os sistemas de controlo da qualidade são desenhados para detetar todas as divergências não aceitáveis. (16) (49)

42

Assim sendo, o foco principal deve estar nos ensaios realizados, e nos atributos que os qualificam como apropriados para o fim a que se destinam – especificidade, sensibilidade, robustez, entre outros – e que, uma vez realizados, nos garantem a qualidade, segurança e eficácia dos produtos comparados.

Também as especificações – indicadas nas guidelines ICH Q6B – são escolhidas para que se confirme a qualidade do produto e estão direcionadas para as características moleculares e biológicas essenciais para assegurar a segurança e eficácia do biológico. (16) (30)

Um raciocínio semelhante deve ser feito no caso dos medicamentos biossimilares: os princípios científicos do exercício de comparabilidade que assegura as alterações ao processo de fabrico e da biossimilaridade são os mesmos. ⁽¹⁶⁾ Ainda que sejam medicamentos introduzidos pela primeira vez no mercado, estão sujeitos a todo o exercício de comparabilidade e comprovação de biossimilaridade, de tal modo que, ao serem cumpridos todos os requisitos, também eles devidamente clarificados na legislação, não há razão que justifique uma menor confiança na aprovação destes fármacos nem contribua para a sua não prescrição em detrimento do inovador. ⁽³⁾

Quando comparamos os dados necessários para aprovação de biossimilares e os necessários para alterações *major* de fabrico de biológicos de referência, concluímos que estes são muito semelhantes. ⁽⁴⁹⁾

Os médicos prescritores devem assim basear a sua decisão de permitir a permutabilidade nos dados científicos disponíveis no EPAR de cada produto. ⁽³⁾

Exceções devem ser aplicadas no caso de medicamentos produzidos em países onde a moldura regulamentar não esteja tão desenvolvida quanto a Europeia; ainda assim, esta exceção não é uma característica inerente aos medicamentos mas sim ao enquadramento regulamentar em que se encontram, sendo que estas situações de produção são válidas tanto para biológicos como para biossimilares.

A farmacovigilância ativa e o acompanhamento e recolha de dados a longo prazo são componentes essenciais e transversais a biológicos e biossimilares: esta necessidade surge da própria natureza dos fármacos, caracterizados pela complexidade das suas moléculas, habitualmente utilizados em tratamentos a longo prazo, com uma cronicidade de administração e um perfil de efeitos adversos, por todas as razões enumeradas, potencialmente mais conducente a reações graves.

Deste modo, a informação a doente e a profissionais de saúde, particularmente os prescritores, é uma estratégia essencial para dinamizar o mercado dos

medicamentos bioequivalentes, desmistificando noções erradas e com carga manifestamente negativa que possam ser entraves à introdução de medicamentos que trazem óbvias vantagens a vários níveis, desde o acesso à poupança no SNS.

A relutância à entrada destes medicamentos no mercado pode ser de alguma forma comparada com a situação que ocorreu com a entrada dos medicamentos genéricos. A quota de mercado (em unidades) dos medicamentos genéricos no SNS no ano de 2013 foi de 44,7% sendo que, desde 2010, se verificou um aumento de 13,3 pontos percentuais. ⁽⁵²⁾

Este cenário nem sempre foi tão positivo quanto os números mais recentes indicam. Aquando da introdução dos medicamentos genéricos, a falta de informação e o receio de que fossem medicamentos de qualidade inferior aos medicamentos de referência contribuíram para algumas dificuldades de penetração no mercado português. Sabendo que a prescrição, dispensa e utilização destes medicamentos contribuiria para uma poupança considerável para o utente e para o sistema de saúde, foram tomadas várias medidas de incentivo e promoção destes medicamentos, que levaram aos números que hoje são, manifestamente, satisfatórios. O próprio processo de avaliação de participação dos genéricos foi facilitado e o tempo de avaliação dos pedidos reduzido através da criação da "Via Verde Genéricos" ⁽⁵²⁾

Assim, e de modo semelhante, todas as medidas facilitadoras da entrada no mercado dos bioequivalentes, de acordo com a legislação em vigor, serão apenas uma forma de, de forma eficiente, tirar o máximo de benefício destes fármacos sem que a sua qualidade, segurança e eficácia sejam postas em causa.

A permutabilidade é um conceito que nasce assim do pressuposto de que medicamentos biológicos de referência e bioequivalentes apresentam o mesmo perfil de qualidade, eficácia e segurança; deste modo podem ser usados em qualquer ordem e podem ser usados entre si, no mesmo doente e com a concordância do médico prescriptor, sem afetar o tratamento e alcançando o mesmo efeito terapêutico. ⁽⁵³⁾ ⁽¹²⁾

Na UE os procedimentos de aprovação de biossimilares e a decisão acerca da sua permutabilidade são questões absolutamente distintas. A Comissão Europeia atribui AIMS com base nas opiniões científicas da EMA, num processo centralizado, válido em todos os Estados-Membros da UE. A decisão da permutabilidade é delegada nas autoridades nacionais. ⁽⁵³⁾ ⁽³⁾

A EMA é clara quando afirma que “(...) *avalia os biossimilares com o objetivo da concessão da autorização. As avaliações da Agência Europeia não contemplam recomendações relativas às situações em que um biossimilar deve ser permutável com o seu medicamento de referência.*” ⁽⁵⁴⁾

Vários ensaios clínicos investigaram a permutabilidade de produtos contendo eritropoetina e concluíram que não se identificaram riscos de segurança associados à permutabilidade entre os produtos. ⁽⁵³⁾ Existem também na literatura exemplos de diferenças aceitáveis encontradas nos produtos pré e pós-alterações em medicamentos biológicos e que não conduziram a problemas na prática clínica. ⁽⁴⁹⁾

45

Ainda assim, nos 28 Estados-Membros a opinião não é unânime no que respeita à permutabilidade sendo que nalguns países a substituição automática pelo farmacêutico não é permitida. No entanto esta poderá não ser uma questão com grande impacto já que os biossimilares são dispensados em ambiente hospitalar. ⁽⁵³⁾ ⁽¹²⁾

Importante será sempre realçar que os biossimilares são, hoje em dia, melhor caracterizados do que os seus biológicos de referência foram, no momento da sua aprovação, há 20 anos atrás. ⁽³⁾ As tecnologias analíticas e biológicas agora disponíveis permitem uma caracterização muito mais completa destes medicamentos. ⁽⁴⁹⁾ ⁽⁵⁵⁾

Valor da inovação biofarmacêutica

O valor final de um medicamento biossimilar não é determinado apenas pelo seu preço. Há que ter em conta outros fatores como a sua eficácia e segurança quando comparado com o medicamento biológico de referência, custos de desenvolvimento e produção, custos com a administração do medicamento e os seus resultados de segurança a longo termo. ⁽⁵⁶⁾

Independentemente destas questões, é inegável o crescimento sofrido por estes medicamentos: em 2010, as vendas mundiais de biológicos aproximavam-se dos 100 biliões de dólares e em 2015 é expectável que mais de 50% das novas obtenções de AIM sejam de medicamentos biológicos, aumentando para mais de 70% em 2025. ⁽⁵⁷⁾

É expectável que as empresas farmacêuticas consigam produzir biossimilares com custos mais reduzidos mas assegurando a qualidade, segurança e eficácia em relação aos biológicos de referência ⁽⁵⁸⁾ e a competição no mercado resultante da introdução de biossimilares permitirá à UE uma poupança de vários biliões de euros anuais. ⁽³⁾

Ainda assim, a competição dos medicamentos biossimilares nunca será comparável à competição introduzida pelos medicamentos genéricos. Em termos de custos de desenvolvimento e produção, estes são bastante mais avultados do que os necessários para a produção de genéricos. ⁽⁵⁶⁾ ⁽⁵⁸⁾

Outra determinante para o custo final de um medicamento biossimilar é a informação disponibilizada pelo titular de AIM: o nível de informação que teria que ser disponibilizado à comunidade médica quando falamos de genéricos é menor quando comparado com o medicamento de referência. No entanto, no caso dos biossimilares, a questão que se levanta é a necessidade de familiarizar os médicos com o conceito de biossimilar. ⁽⁵⁸⁾

Sendo um universo em expansão e com uma potencialidade e resultados inquestionáveis é essencial que exista informação exaustiva acerca destes medicamentos e de todas as questões com eles relacionadas em termos, por exemplo, de segurança, componente regulamentar e uso racional e sustentável. Segundo os resultados de um estudo realizado pela *Alliance for Safe Biologic Medicines* (ASBM) a 470 médicos europeus (nefrologistas, reumatologistas, dermatologistas, neurologistas, endocrinologistas e oncologistas) em 5 países da UE (França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido) sobre hábitos de prescrição e conhecimentos sobre medicamentos biossimilares, apenas 22% dos médicos considerava estar familiarizado com estes medicamentos. A maioria, 54%, tinha um conhecimento básico acerca deste tema enquanto 24% não conseguia definir ou nunca tinha tido conhecimento sobre medicamentos biossimilares. ⁽⁵⁹⁾ Uma das questões que constitui uma barreira à entrada dos biossimilares no mercado é precisamente o facto de os médicos prescritores não os prescreverem por não estarem familiarizados com esta terapêutica. ⁽²³⁾

Hoje em dia ainda não existem estudos independentes em número suficiente acerca da poupança atual e futura com a entrada no mercado de medicamentos biossimilares, condicionados eventualmente por se tratar de um fenómeno ainda recente. De uma maneira geral, a informação disponível aponta para uma diferença de preço entre um medicamento biossimilar e o seu medicamento de referência, na ordem dos 10 a 35%. ⁽⁵⁸⁾

No Reino Unido, o preço de quatro biossimilares (*Omnitrope*, *Binocrit*, *Retacrit* e *Ratiogastrim*) é 10-25% inferior ao preço do inovador de referência. ⁽⁶⁰⁾

Um estudo da IMS em 8 países europeus (Alemanha, França, Reino Unido, Itália, Espanha, Suécia, Polónia e Roménia) indica que, entre 2007 e 2020, a poupança com medicamentos biossimilares pode variar entre €11.8 biliões a €33.4 biliões de euros. ⁽⁵⁸⁾

Outras estimativas indicam que é esperada uma poupança anual de €1,6 bilhões de euros por ano na UE se forem desenvolvidos biossimilares para 5 biológicos cujas patentes já expiraram. ⁽⁵⁶⁾

O valor dos medicamentos biológicos, e a poupança real que a sua entrada no mercado pode permitir, depende de inúmeros fatores como sendo as questões regulamentares, a aceitação da biossimilaridade entre a comunidade médica, as políticas de preço e comparticipação, dados de farmacovigilância e perfil de segurança ou a informação/formação dos profissionais de saúde e dos próprios doentes: o valor desta inovação biofarmacêutica será sempre calculado com base na perspectiva dos prestadores de saúde, doentes e pagadores.

Para os doentes, a utilização de biossimilares representa a possibilidade de acesso a medicamentos com um preço acessível para o tratamento de doenças potencialmente fatais ou incapacitantes, sabendo que se trata de produtos avaliados e aprovados pelas mesmas autoridades científicas que anteriormente aprovaram os medicamentos de referência. ⁽³⁾ É essencial lembrar que, a nível internacional e com maior expressão nos países com baixos rendimentos, o custo do medicamento é um dos fatores mais conducente à cessação ou interrupção das terapêuticas. ⁽⁶¹⁾

48

Da mesma forma, com os biossimilares, os prescritores encontram uma alternativa mais barata e terapêuticamente equivalente aos biológicos de referência, aprovada pela CE após o parecer científico positivo da EMA. No entanto, a classe médica ainda tem dúvidas acerca da segurança e eficácia dos biossimilares e continua relutante em aconselhar biossimilares com base no argumento da contenção de custos. ⁽⁴³⁾

A competição originada pela entrada no mercado dos biossimilares contribuirá também para estimular a inovação na Indústria Farmacêutica europeia. De acordo com os números mais recentes de pedidos de aconselhamento científico à EMA, é expectável que nos próximos anos sejam apresentados bastantes mais pedidos de AIM para biossimilares. ⁽³⁾

Sendo o medicamento a tecnologia de saúde mais custo-efetiva, é importante realçar que são doenças altamente incapacitantes, crónicas e/ou *life-threatening* (doenças oncológicas, as auto-imunes, as infecciosas ou as músculo-esqueléticas) as combatidas com os medicamentos biológicos e biossimilares: é indiscutível a diminuição imediata de custos que a utilização destes medicamentos vai originar em áreas como os custos associados aos internamentos (que reduzem a produtividade e a assiduidade) ou os cuidados de saúde inerentes à patologia. (56) (58) (1)

A questão da redução de custos em saúde é particularmente importante perante as estimativas de esperança média de vida: em 2060, espera-se que a esperança de vida na UE aumente em 8,5 anos para os homens e 6,9 anos para as mulheres. Com o aumento da população idosa, os países serão obrigados a investir de forma a proporcionar os cuidados de saúde necessários. Biossimilares devidamente aprovados na UE constituem uma excelente oportunidade de controlo de custos ao mesmo tempo que a acessibilidade a este tipo de terapêutica é assegurada. (3)

Biossimilares e o mercado global dos biológicos

Os medicamentos biológicos representam atualmente 27% das vendas de fármacos na Europa. (62)

As previsões da IMS Health apontam para que o mercado global de biológicos atinja 200 biliões de dólares em 2016-2017 e 250 biliões de dólares em 2020. Os biossimilares representarão entre 4 a 10% deste valor em 2020, dependendo do número de biossimilares introduzidos. (63)

Na lista dos 10 medicamentos com mais vendas, representada na Figura 1., verificamos que 8 dos lugares são ocupados por medicamentos biológicos. (62)

PRODUCT TYPE	PRODUCT	EU VALUE MARKET SHARE	EU EXPIRY DATE
BIOLOGIC	HUMIRA	1.7%	2018
BIOLOGIC	ENBREL	1.2%	2015
NON-BIOLOGIC	SERETIDE	1.2%	
BIOLOGIC	HERCEPTIN	1.1%	2014
BIOLOGIC	REMICADE	1.0%	EXPIRED
BIOLOGIC	MABTHERA	1.0%	EXPIRED
BIOLOGIC	AVASTIN	1.0%	2019
BIOLOGIC	LOVENOX	1.0%	EXPIRED
NON-BIOLOGIC	LYRICA	0.9%	
BIOLOGIC	LUCENTIS	0.9%	2016

Figura 1 Top-10 dos medicamentos na Europa (62)

Em teoria, cada perda de patente seria seguida de tentativas para colocar um biossimilar no mercado. Na prática, esta situação não se verifica já que a entrada no mercado dos biossimilares acarreta algumas dificuldades e, mesmo após a sua autorização, a aceitação pode ser bastante lenta. A aceitação seria certamente mais rápida se os biossimilares fossem introduzidos como permutáveis com os biológicos de referência. Na UE esta decisão é tomada a nível nacional e até agora não existe esta permissão. Sem a possibilidade de permuta, os biossimilares destinam-se a maioritariamente ao uso em novos doentes e não como alternativa para doentes já em tratamento. As evidências recolhidas até agora revelam que os médicos estão reticentes quanto ao uso de biossimilares em áreas mais complexas e consequentemente a sua experiência com estes medicamentos será ganha de uma forma lenta. Biossimilares destinados a administrações crónicas enfrentarão algumas barreiras ao seu uso generalizado já que tratamentos a longo prazo implicam tempos mais prolongados para os médicos avaliarem o seu efeito terapêutico. (63) Entre Hematologistas e Oncologistas, por exemplo, existe ainda relutância em utilizar biossimilares para tratamentos a longo prazo em doentes com neutropenia crónica. No que respeita aos anticorpos monoclonais, muitos médicos estão reticentes em utilizar biossimilares por considerarem que a sua eficácia terapêutica não está totalmente estabelecida. (14)

Desde a entrada no mercado do primeiro biossimilar, em 2006, a aceitação dos biossimilares tem crescido, acompanhada da publicação de diversas *guidelines*, ainda que apenas biossimilares da somatropina, eritropoetina, filgrastim, folitropina-alfa, insulina glargina e infliximab sejam os únicos atualmente aprovados pela EMA.

No entanto, e perante este cenário, a atual penetração no mercado dos medicamentos biossimilares não deve ser considerada como preditiva da situação futura. A aprovação de um biossimilar não é sinónimo da existência de um mercado para biossimilares: este é um mercado que está a ser progressivamente criado através, entre outras estratégias, de investimento em marketing para esclarecer médicos e doentes acerca da disponibilidade e segurança dos biossimilares e das suas vantagens financeiras. ⁽⁶³⁾ O mercado dos biossimilares será muito provavelmente impulsionado essencialmente pela necessidade de contenção de custos na saúde e pelo aumento da esperança média de vida. ⁽⁵⁵⁾

Recentemente, várias situações demonstram que o panorama começa a alterar-se:

- Em 2013, um biossimilar de um anticorpo monoclonal – *Inflectra* – foi aprovado para comercialização na UE sendo que a EMA autorizou a extrapolação das indicações autorizadas para o seu biológico de referência, *Remicade*.
- O biossimilar *Zarzio* (filgrastim) é já responsável por mais prescrições na UE que o medicamento inovador, *Neupogen*. Esta situação é a primeira deste género, em que um biossimilar ultrapassa o seu biológico de referência, indiciando uma mudança de atitude por parte dos prescritores e um grau de confiança crescente nos biossimilares.
- A Agência Italiana do Medicamento, AIFA, publicou recentemente um artigo onde expressa uma opinião positiva relativamente aos biossimilares, reforçando o seu papel na contenção dos custos em saúde, posição que, dada

a situação financeira dos países europeus e a necessidade de contenção de custos, será provavelmente corroborada por outras agências nacionais.

Entre os países da Europa verificam-se algumas diferenças ao nível da utilização dos biossimilares, essencialmente devidas a diferenças nos sistemas de saúde locais, assim como diferenças em áreas terapêuticas, sendo o filgrastim uma molécula cuja aceitação se assemelha à dos medicamentos de síntese química. (63)

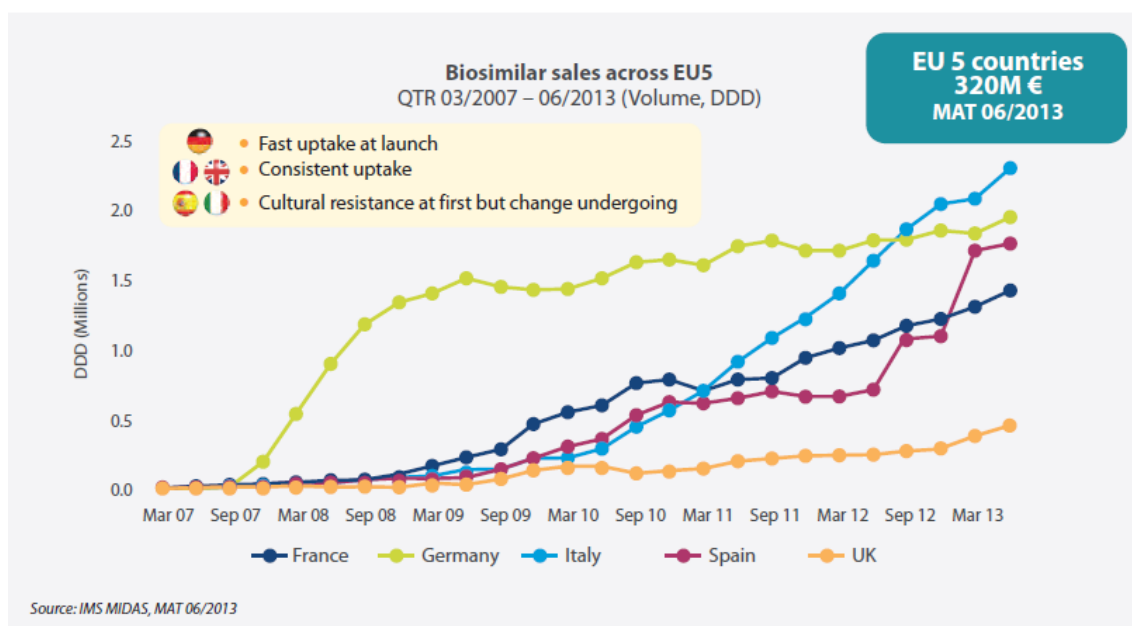


Figura 2 Penetração dos biossimilares na UE5 – França, Alemanha, Itália, Espanha e Reino Unido (63)

No conjunto dos 5 países referidos na Figura 2, a Alemanha tem sido o mercado líder para os biossimilares sendo a Itália e a Espanha os países que apresentam uma maior resistência cultural a estes medicamentos. (63)

A penetração dos biossimilares é muito díspar, entre moléculas e entre países, tal como demonstrado na Figura 3, variando desde valores de 2% de penetração das Hormonas de Crescimento Humano (HGH) na Noruega até valores de 99% na Polónia. (62)

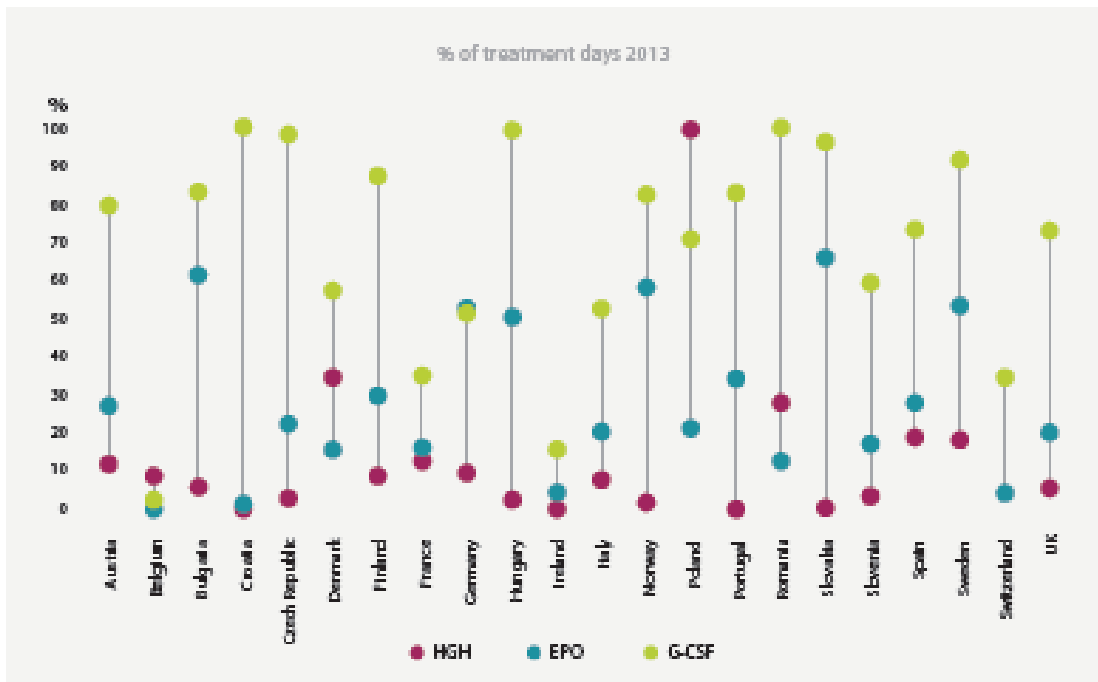


Figura 3 Penetração dos bissimilares (62)

Estas diferenças são explicadas não só por diferenças epidemiológicas e culturais mas também pela existência de diferenças nacionais no que respeita a estratégias terapêuticas e de contenção de custos. (62)

53

Vias específicas de aprovação de biossimilares são utilizadas no Canadá, Japão e Coreia do Sul, cujo enquadramento regulamentar foi baseado no da EMA – considerado o *gold-standard* (razão pela qual o biossimilar do anticorpo monoclonal *Remsima* produzido na Coreia tenha sido aprovado pela EMA). (63)

Por outro lado, as economias emergentes - China, Rússia, Egito, entre outros - rapidamente adotaram o conceito de medicamento biossimilar e iniciaram programas de desenvolvimento e aprovação destes medicamentos, que rapidamente ultrapassaram os biológicos originais. Em muitos deles, a política de proteção de patentes não é robusta o suficiente, possibilitando que medicamentos inovadores sejam rapidamente “copiados”. (63)

Também nestes países os médicos prescritores utilizam os medicamentos biossimilares e não os biológicos de referência como terapêutica de primeira linha devido ao seu preço e acessibilidade. (63)

Desafios da Farmacovigilância

A Farmacovigilância tem um papel fundamental devido à reduzida informação clínica obtida na fase de pré-comercialização. É essencial que seja recolhida o máximo de informação de segurança pós-aprovação já que as diferenças entre os biológicos de referência e os biossimilares, em termos de eficácia e/ou segurança, podem não ser aparentes na fase pré-comercialização tendo em conta o número limitado de estudos realizados e o número também limitado de doentes envolvidos, num período de tempo também ele relativamente curto.

Sabemos que apenas o uso dos medicamentos no período pós-comercialização, em situações *real-world*, pode levar à identificação de problemas importantes de segurança, muitas vezes conducentes à retirada do mercado de alguns fármacos, de tal forma que todas as empresas farmacêuticas europeias estão legalmente obrigadas a monitorizar o uso e efeitos dos seus medicamentos de uma forma contínua. (3) (5)

54

Em termos de imunogenicidade, foram reportadas diferentes respostas entre produtos biofarmacêuticos similares (INFs e epoetinas). O caso do desenvolvimento de aplasia das células vermelhas mediada por anticorpos (PRCA) que ocorreu em doentes com doença renal crónica após terem sido tratados com uma epoetina- α cuja formulação teria sofrido uma alteração, vem realçar a importância da existência de um plano robusto de farmacovigilância e gestão de risco. (45) (42) (18) (5) (23) Tendo em conta que muitas das epoetinas disponíveis são comercializadas em países emergentes com planos de farmacovigilância relativamente limitados, o caso da PRCA veio trazer um ainda maior significado à obrigatoriedade de vigilância constante. (45)

Devido à função imunomodulatória de muitos biológicos e biossimilares, é expectável que uma parte considerável dos avisos de segurança e RAMs reportadas estejam relacionados com esta característica. (5)

Os potenciais riscos que podem advir da utilização de biológicos e biossimilares, particularmente as referidas reações de imunogenicidade, exigem programa de farmacovigilância e planos de monitorização do risco que monitorizem exaustivamente todos os produtos em termos de eficácia e segurança. Estes programas de Farmacovigilância diferem dos programas aplicados noutra tipo de medicamentos pela particularidade de que devem ser desenhados de forma personalizada para cada biológico e biossimilar: se estamos perante medicamentos com um certo grau de heterogeneidade entre si e com particularidades que os tornam entidades únicas, também único e o mais personalizado possível deve ser o acompanhamento pós-comercialização de cada uma destas classes de medicamentos.

As companhias farmacêuticas devem também apresentar relatórios periódicos regulares, PSURs, que têm como objetivo detetar qualquer alteração na relação benefício-risco do medicamento. Podem também ser necessários estudos adicionais de eficácia (PAES) e segurança (PASS). (3)

De acordo com os resultados de um estudo conduzido por *Leufkens et al*, em 174 biológicos, existia 14% de probabilidade de ser necessária uma ação regulamentar relacionada com segurança, nos 3 anos seguintes à atribuição de AIM; esta probabilidade aumentava para 29% nos 10 anos seguintes à aprovação. (5)

O desenvolvimento e manutenção de planos de farmacovigilância para medicamentos biológicos e biossimilares constituem, hoje em dia, exigências regulamentares para manutenção da AIM e um compromisso para com as agências reguladoras em fornecer dados de segurança. (20)

É também objetivo da farmacovigilância estabelecer um perfil para cada produto, o mais completo possível, com base em dados da prática clínica e avaliações de segurança regulares. (17)

A nova legislação de farmacovigilância também prevê que todas as novas substâncias ativas e medicamentos biológicos, incluindo novos biossimilares,

devam incluir um símbolo negro e uma frase de incentivo ao reporte de quaisquer RAMs, mesmo as constantes no RCM e no FI. ⁽³⁾

Uma parte essencial da recolha de informação pós-comercialização é distinguir claramente qual o medicamento responsável por uma determinada reação adversa, preferencialmente conseguindo identificar o fabricante e o lote. ⁽³⁾

Em 2013, o RCM de dois produtos biológicos foi alterado de modo a incluir a frase “*De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome comercial do produto administrado deve ser claramente registado (ou mencionado) no processo do doente*”. Espera-se que esta menção, na secção 4.4 do RCM – *Advertências e precauções especiais de utilização* – seja acrescentada a outros RCM de medicamentos biológicos, como uma forma de melhorar o seguimento dos medicamentos administrados. ^{(64) (65)}

Esta tarefa pode estar dificultada pela possibilidade de substituição entre os biossimilares e biológicos ou entre diferentes biossimilares, se não for assegurada uma nomenclatura adequada e o seu correto registo, recebendo o doente medicamentos de fabricantes e de lotes diferentes ao longo do tratamento. Sendo que estes medicamentos se dirigem essencialmente a patologias crónicas, a Farmacovigilância depara-se ainda com o desafio de estabelecer uma associação temporal entre uma RAM e o produto responsável. ⁽³⁾

É necessário que médicos, farmacêuticos e doentes consigam distinguir com facilidade os diferentes medicamentos biológicos e biossimilares através de nomenclatura apropriada.

O atual sistema de nomenclatura utilizado nos medicamentos genéricos (*INN-International Non-proprietary Names*) acompanhado do nome da empresa poderá ser aplicado ao caso dos biossimilares. Cada biossimilar deverá ter o seu próprio nome, contribuindo para a clarificação da recolha de informação em caso de reação adversa e melhoria da rastreabilidade do produto. A existência de nomes diferentes e específicos para cada medicamento assegura que cada

reação adversa é imputada ao medicamento correto e contribui não só para evitar uma substituição inadvertida mas também para uma prescrição e dispensa adequadas e conscientes. (41) (20) (18) De um ponto de vista tanto de saúde pública como de custos, a nomenclatura por INN é útil na prevenção de situações em que ações regulamentares afetam toda uma classe de produtos e não um medicamento em particular. (66)

Uma questão diretamente relacionada com a farmacovigilância prende-se com a possibilidade de substituir um medicamento biológico ou biossimilar por outro. Pensando unicamente em termos de farmacovigilância, existem várias razões para que esta substituição não seja uma prática ainda muito aceite: os biossimilares não são genéricos e no momento da sua colocação no mercado a informação de segurança e eficácia disponível é muito insuficiente; pequenas diferenças entre biológicos de referência e biossimilares podem traduzir-se em resultados clínicos bastante diferentes; sendo autorizada a substituição, um doente pode receber ao longo do seu tratamento vários medicamentos o que dificulta a recolha de dados de farmacovigilância. Se ocorrer uma reação adversa após substituição de um biossimilar por outro, e tendo em conta que a maior parte das RAMs levam algum tempo até se manifestarem, não será possível concluir com exatidão qual o medicamento que causou a reação adversa podendo mesmo ser imputada causalidade ao medicamento errado.

(20)

Sempre que se verificar este tipo de substituições é necessário ter em conta os possíveis riscos para o doente já que, mesmo que um biossimilar prove ser tão seguro quanto o biológico de referência, todos os medicamentos inovadores e com uma utilização recente e/ou pouco documentada, devem ser utilizados com extrema precaução.

Numa tentativa de utilizar a Farmacovigilância como um sistema global, a EMA é responsável pela manutenção da *EudraVigilance*, a base de dados de reporte e avaliação de suspeitas de RAMs durante o desenvolvimento dos produtos e na fase pós-comercialização no Espaço Económico Europeu (EEE). Nesta base de dados são coligidas e avaliadas todas as RAMs reportadas por

qualquer notificador – profissionais de saúde, indústria farmacêutica ou doentes – ou as que são recolhidas na literatura científica internacional. (3)

Em 2006, a criação do ENCePP – *European Network of Centres for Pharmacoepidemiology and Pharmacovigilance* – pela EMA que, como o nome indica, é uma rede constituída por centros de pesquisa farmacoepidemiológica e de farmacovigilância, constituiu uma oportunidade única de fortalecer a Farmacovigilância na Europa, através da recolha de um grande volume de dados longitudinais de exposição e permitindo uma melhor e mais rápida avaliação de sinais de segurança. Estes sistemas são particularmente úteis em efeitos adversos relativamente raros. (44)

Um enorme benefício para a Farmacovigilância é o desenvolvimento de uma abordagem cooperativa entre a indústria biofarmacêutica, profissionais de saúde, cuidadores e doente: quanto mais informação for partilhada e quanto mais eficaz e completa for a notificação de RAMs, mais robustos se tornam os programas de Farmacovigilância. Especial atenção deve ser dada ao facto de doentes e profissionais de saúde – e particularmente os doentes - constituírem a última barreira contra as RAMs sendo essencial que sejam membros ativos do circuito de segurança do medicamento, com acesso a informação que lhes permita identificar atempadamente potenciais riscos de segurança. (38)

Extrapolação de indicações terapêuticas

Uma outra questão que se coloca prende-se com a extrapolação de indicações terapêuticas ou seja, a aprovação de um medicamento para indicações que não foram avaliadas em ensaios clínicos.

A extrapolação de dados clínicos de eficácia e segurança para outras indicações do biológico de referência que não são especificamente estudadas durante o desenvolvimento do biossimilar é possível sempre que exista evidência de comparabilidade e uma justificação científica adequada. Esta decisão baseia-se em pelo menos um estudo clínico efetuado na população de doentes que mais probabilidade tenha de evidenciar diferenças entre o biológico de referência e o seu biossimilar e na medição de *end-points* também eles os mais suscetíveis de sofrerem alterações com diferentes medicamentos. (10)

Se o biossimilar apresentar comparabilidade adequada com o biológico de referência para uma indicação, podemos extrapolar a aprovação do biossimilar para todas as indicações do biológico de referência. O fabricante deve realizar os estudos adequados e devem ser apresentados dados clínicos adicionais caso os mecanismos de ação difiram entre indicações. (20)

59

A aprovação de biossimilares da hormona do crescimento, por exemplo, incluiu extrapolação de dados clínicos para algumas indicações. O processo de aprovação do *Omnitrope* apresenta estudos de comparabilidade com o biológico de referência, *Genotropin*, incluindo estudos de qualidade, farmacocinética, farmacodinâmica, eficácia clínica, segurança e imunogenicidade. (33)

Enquanto os estudos de comparabilidade de eficácia e segurança entre o *Omnitrope* e o *Genotropin* foram conduzidos apenas em crianças, (89 crianças, que apresentavam deficiência na hormona do crescimento e que não tinham sido anteriormente tratadas, foram estudadas durante 9 meses; para o estudo da segurança, 51 crianças receberam este fármaco durante um ano) as

indicações do *Omnitrope* são idênticas às do *Genotropin*, incluindo a indicação da possibilidade de utilização em adultos. (33) (67)

As razões para esta extrapolação de indicações vão desde os relatos do uso seguro da hormona do crescimento, janela terapêutica extensa, capacidade de caraterizar a estrutura e a atividade biológica das hormonas do crescimento através de métodos físico-químicos ou biológicos, à grande variedade de ensaios disponíveis para caraterizar as substâncias ativas e produtos relacionados. (20)

Todos estes critérios podem ser válidos quando se trata de proteínas bem caraterizadas, com uma longa utilização e cujo uso é consistentemente reportado como seguro. No entanto, tal pode não se verificar quando falamos de biossimilares mais complexos, com uma introdução no mercado mais recente ou quando são utilizados em doentes mais críticos (imunodeprimidos ou com neoplasias, por exemplo). Sabemos que não só as caraterísticas do fármaco como também as caraterísticas do doente influenciam o comportamento das proteínas aquando da sua administração pelo que nem sempre será possível extrapolar o risco da utilização de um biossimilar ou o risco de desenvolvimento de imunogenicidade com base em outras indicações.

60

Nas suas *guidelines*, a FDA alerta a indústria biofarmacêutica para o facto de os perfis de segurança de candidatos a biossimilares poderem ser diferentes entre indicações devido às diferentes populações de doentes abrangidas em cada uma dessas indicações, que apresentam também diferentes comorbilidades e diferentes medicações concomitantes. (68)

Outro caso de extrapolação de indicações pode ser encontrado no biossimilar *Benfola*: os estudos de comparabilidade com o seu biológico de referência, *GONAL-f*, foram realizados apenas em mulheres (372 mulheres submetidas a técnicas de reprodução assistida) apesar de estar indicado em “*homens com hipogonadismo hipogonadotrófico (uma deficiência hormonal rara)*”. (69)

Em julho de 2012, a *Korea Food and Drug Administration*, KFDA, aprovou o CT-P13 (*Remsima*® Celltrion), o primeiro biossimilar do anticorpo monoclonal Infliximab (*Remicade*®, Janssen Biotech). Um ano depois, também a EMA aprovou a AIM deste biossimilar. Esta recomendação de aprovação foi baseada num único ensaio de equivalência realizado em doentes com artrite reumatóide, complementado com um estudo farmacocinético em doentes com espondilite anquilosante. Apesar de se terem realizado apenas os estudos referidos, o CT-P13 foi aprovado para outras quatro indicações, detidas pelo medicamento inovador: doença de Crohn, colite ulcerosa, artrite psoriática e psoríase em placas. (70) (71)

As agências reguladoras devem ser bastante cuidadosas ao recomendarem a aprovação de biossimilares em indicações extrapoladas, muitas das quais acabam por ser justificadas com alguma dificuldade à luz da regulamentação atual. Por outro lado, há que encontrar um equilíbrio com o facto de a extrapolação de indicações ser um ponto essencial na aprovação dos biossimilares tendo em conta um processo de desenvolvimento que se pretende mais resumido e facilitado. (70)

61

A menção no RCM de quais as indicações estudadas e quais as que resultam de extrapolação será talvez a abordagem que conduzirá os prescritores a melhor entender o racional que levou à aprovação das diferentes indicações. (20)

Se a extrapolação para múltiplas indicações é ou não aceitável, é uma avaliação realizada caso a caso pelo CHMP/EMA. (10)

Necessidade de enquadramento regulamentar. Regulamentação Internacional

A União Europeia foi a primeira região a estabelecer um enquadramento regulamentar para os biossimilares, tendo servido como modelo a outros países como a Austrália (2006), Canadá (2010), Japão (2009), Turquia, Singapura, África do Sul e Taiwan assim como à Organização Mundial de Saúde (OMS). Particularmente no caso dos EUA, e como as patentes tendem a expirar mais cedo na Europa, as regras em vigor e a experiência das empresas de biossimilares que operam na Europa, servem de base para a regulamentação e processo de aprovação norte-americanos. ⁽⁷²⁾

O conceito de medicamento biossimilar foi adotado na legislação da UE em 2004, entrando em vigor em 2005. ^{(23) (53) (3)} O primeiro biossimilar foi aprovado pela Comissão Europeia em 2006. ^{(10) (2)}

Na Europa, embora a recomendação para aprovação de biossimilares seja uma competência da EMA através de um procedimento centralizado, uma vez autorizados, cabe a cada Estado-Membro desenvolver processos que assegurem a prescrição, dispensa e uso destes medicamentos da forma mais adequada. ⁽⁷³⁾

O CHMP colabora com diferentes Grupos de Trabalho por meio de aconselhamento científico e *peer review*. Um Grupo de Trabalho importante é o *Biological Working Party* que colabora de perto com o *Safety Working Party* e o *Quality Working Party*. Da colaboração destes grupos surgem *guidelines* de qualidade e requisitos clínicos dos biossimilares, colaborando também no desenho das *Guidelines ICH*. A EMA/CHMP está também em constante contacto com as Agências Reguladoras de cada Estado-Membro e com diferentes *Scientific Advisory Groups*, *SAGs*. ⁽⁷⁴⁾

Os requisitos para aprovação de um biossimilar pela FDA, *Health Canada* e EMA incluem estudos *in vitro* que demonstrem similaridade com um biológico

de referência em termos de qualidade e estudos clínicos e não-clínicos que demonstrem comparabilidade em termos de farmacocinética, eficácia, segurança e imunogenicidade. (68)

Perante a dificuldade de criar *guidelines* aplicáveis a todas as classes de biológicos, a EMA desenvolveu *guidelines* científicas específicas para algumas classes de produtos para que a decisão de atribuição de AIM seja apoiada numa regulação robusta que assegure a segurança, qualidade e eficácia do medicamento. Estas *guidelines* são revistas e atualizadas periodicamente com base na experiência adquirida com a aprovação de outros biossimilares e tendo em conta a evolução científica e tecnológica relevante. (10) (75) (41) (3)

As *guidelines* específicas englobam os produtos contendo eritropoetina recombinante, somatropina, insulina humana e fator estimulante das colónias de granulócitos. (18)

Guidelines dirigidas a aspetos específicos do desenvolvimento dos biossimilares foram também elaboradas:

- *Guideline on similar biological medicinal products*, estabelecida em 2005, tem como objetivo introduzir o conceito de medicamento biossimilar e disponibilizar à indústria farmacêutica informação relevante para substanciar a reivindicação de similaridade;
- *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues*, de 2006, estabelece os requisitos de qualidade para um biossimilar que reivindique ser similar a um biológico inovador. São abordadas os temas do processo de fabrico, métodos analíticos para avaliar comparabilidade, fatores a considerar na escolha do biológico de referência e caracterização físico-química e biológica do biossimilar;
- *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues*, de 2006, que explicita os requisitos não-clínicos e clínicos a que deve obedecer o

biossimilar nomeadamente a avaliação farmacotóxica, farmacocinética e farmacodinâmica, estudos de eficácia e segurança com particular ênfase na avaliação da imunogenicidade;

- *Guideline on immunogenicity assessment of biotechnology-derived therapeutic proteins*, de 2008, que fornece uma visão geral das questões relacionadas com a imunogenicidade que devem ser cumpridas para que se autorize um biossimilar ou no caso de alterações ao processo de fabrico. São discutidos os fatores que influenciam a imunogenicidade e as suas potenciais consequências, desenvolvimento e interpretação de ensaios que permitam avaliar o potencial imunogénico e a implementação de planos de gestão de risco. (18)

Quando os biossimilares são aprovados, um conjunto de informação pública é publicado pela EMA sob a forma de *EPAR* onde podem ser consultados o Folheto Informativo, Resumo das Características do Medicamento e o Sumário do EPAR onde é explicado ao público como e para que indicações é usado o medicamento, quais os riscos e benefícios e o porquê do medicamento ter sido recomendado para aprovação. (10)

Nos EUA, a FDA é o regulador que detém a decisão de aprovação dos biossimilares assim como de autorização da sua permutabilidade. O *Biologics Price Competition and Innovation Act*, uma lei de 2009, autoriza a FDA a utilizar um procedimento “abreviado” para aprovação de biológicos que sejam biossimilares de medicamentos já aprovados. Este procedimento abreviado pretende eliminar, por exemplo, testes desnecessários em animais ou humanos, com consequente diminuição de tempo, custos e recursos humanos. (75) (12)

Os biossimilares destinados ao mercado dos Estados Unidos, à semelhança do que acontece na UE, devem ser submetidos a uma abordagem sequencial, com rigorosos testes de comparabilidade, incluindo avaliações físico-químicas, analíticas, funcionais, não-clínicas e clínicas. A comparabilidade do processo

de fabrico dos biossimilares e dos biológicos de referência não é requisito obrigatório nem nos EUA nem na UE. (27)

Muitas empresas farmacêuticas procuram mercados emergentes como a Índia, Brasil ou China, caracterizados pela menor burocracia no registo dos biossimilares ao mesmo tempo que representam mercados de grande volume e a custos mais acessíveis. (66) No entanto, estes países, em conjunto com outros como o Paquistão, Peru, Tailândia e México, apresentam uma regulamentação relativa a biossimilares extremamente pobre e inadequada sendo igualmente inexistentes os programas de farmacovigilância. Na América Latina foi o Brasil o primeiro país a estabelecer *guidelines* seguido da Argentina e Venezuela. (76)

Atualmente, a Índia tornou-se um dos locais mais procurados para o fabrico de medicamentos biológicos o que implicou o desenvolvimento de *guidelines* regulamentares e de segurança mais rígidas. As *Draft Guidelines on Similar Biologics: Regulatory Requirements for Marketing Authorization in India* foram anunciadas em 2012 e, à semelhança das *guidelines* da UE, prevêm um processo de aprovação sequencial (*stepwise approach*) pré e pós-comercialização, abrangendo ainda o processo de fabrico e o controlo de qualidade. (75) A Índia atrai as empresas farmacêuticas devido aos baixos custos de fabrico associados a requisitos custo-efetivos nos ensaios clínicos e à prática da substituição entre biológicos de referência e biossimilares. (66)

Um pedido de AIM para uma insulina fabricada na Índia – *Marvel Rapid* - e que reivindicava biossimilaridade com o inovador *Humulin*® S, foi rejeitado pela EMA já que a biossimilaridade não foi demonstrada de forma adequada: a biossimilaridade em termos de qualidade não foi verificada, a informação contida no dossier não era suficientemente detalhada ou estava incompleta (no que respeitava ao processo de purificação, por exemplo), assim como a imunogenicidade não foi corretamente avaliada; o sistema de farmacovigilância e Plano de Gestão de Risco também não estavam de acordo com os requisitos da UE. (76) (77)

Apesar de este medicamento não ter obtido aprovação na UE, continua a ser comercializado noutros locais. (76)

A China, provavelmente o maior mercado para os biossimilares, não pertence aos países que mais parcerias desenvolvem com empresas farmacêuticas europeias ou americanas devido a um enquadramento regulamentar pouco claro e a fortes leis de propriedade intelectual. (66)

Na Coreia, que apresenta uma indústria de biológicos bem desenvolvida, são fabricados três biossimilares da epoetina- α sendo que os três produtos apresentaram diferenças em relação ao seu biológico de referência – *Epogen*® - nomeadamente em termos de atividade, concentração e isoformas. (66) Através de alguns ensaios verificou-se também que as concentrações reais de epoetina- α eram superiores às indicadas nas características dos produtos. (18)

Schellekens avaliou várias eritropoetinas recombinantes fabricadas na Ásia e demonstrou que não eram comparáveis ao seu biológico de referência. (15) (22)

66

Um estudo brasileiro revelou também que, em três biossimilares produzidos fora da Europa e dos Estados Unidos, foram encontrados níveis inaceitáveis de endotoxinas bacterianas. (22)

Também a qualidade de várias estreptoquinases produzidas fora da UE foi avaliada, concluindo-se que existiam variações na atividade, pureza e composição. Estas variações são particularmente importantes no caso de medicamentos com janelas terapêuticas estreitas. (13)

Exemplos como os anteriores demonstram que a grande necessidade de desenvolver um enquadramento regulamentar surge da visível falta de preparação destes e de vários outros países para lidar com as particularidades dos medicamentos biológicos em geral e dos biossimilares em particular. Desde 2004 a comunidade internacional tem dialogado no sentido de uma melhor compreensão dos medicamentos biológicos e biossimilares. Conseguiu-se assim um melhor entendimento acerca dos desafios da avaliação

regulamentar da qualidade, segurança e eficácia e uma troca de informação entre os reguladores que permitiu também identificar os pontos críticos do processo. (2)

Outro aspeto de extrema importância é o conhecimento técnico dos reguladores responsáveis pela aprovação dos medicamentos biotecnológicos. É importante que exista uma partilha de informação já que está envolvido um grande investimento no desenvolvimento de biológicos e biossimilares incluindo em países com economias emergentes e cujas agências reguladoras reconhecidamente necessitam de ser formadas e reforçadas neste tema: acordos de *worksharing*, como o que já existe entre Brasil e Cuba, são uma forma de cooperação internacional entre fabricantes e agências reguladoras no desenvolvimento destes medicamentos. (2) (66)

Em 2007, a OMS reconheceu formalmente, e perante o desenvolvimento e aprovação de muitos biológicos e biossimilares em vários países, a necessidade da existência de *guidelines* para a sua avaliação e regulamentação. As *guidelines* desenvolvidas pela OMS são a base para o desenvolvimento de regulamentação nacional para a produção e controlo de qualidade de medicamentos biológicos, particularmente importante no caso de países com mercados menos regulados. (15) (78) (33)

67

O que é comum a todas estas abordagens regulamentares é a necessidade de manter uma legislação robusta, a gestão eficaz do risco, a transparência e uma formação contínua e adequada dos fabricantes, autoridades reguladoras, comunidade médica, profissionais de saúde e associações de doentes.

Diferentes regiões – Europa, EUA, Canada e países asiáticos, como o Japão e a Coreia – estabelecem, de forma comum, cinco princípios básicos no que respeita aos biossimilares: (1) a abordagem utilizada nos medicamentos genéricos não é adequada aos biossimilares; (2) os biossimilares devem ser similares em qualidade, segurança e eficácia ao biológico de referência; (3) o exercício de comparabilidade deve ser realizado de acordo com uma

abordagem sequencial em que uma similaridade entre bioequivalente e biológico de referência em termos de qualidade é um pré-requisito conducente à redução dos dados clínicos e não-clínicos apresentados; (4) a avaliação dos bioequivalentes deve ser feita caso a caso, para diferentes classes de produtos; (5) a farmacovigilância é um factor de extrema importância. (47) (2)

A Organização Mundial de Saúde publicou em 2010 as *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products* que consideram que uma redução dos dados não-clínicos e clínicos é justificada por uma comparação *head to head* da similaridade das características físico-químicas e da atividade biológica do bioequivalente e do medicamento biológico de referência. É dado particular ênfase à necessidade de utilizar ensaios suficientemente sensíveis para detetar diferenças relevantes, sendo que os ensaios de equivalência são preferíveis aos ensaios de não-inferioridade, não sendo suficiente apenas estabelecer o perfil de segurança e eficácia do medicamento por si só. (10) (2)

Aspetos históricos da Farmacovigilância. O Sistema Nacional de Farmacovigilância em Portugal

A Farmacovigilância é atualmente definida como a ciência e as atividades relacionadas com a deteção, avaliação, compreensão e prevenção das reações adversas aos medicamentos (RAMs) e outros problemas relacionados com os medicamentos. ⁽⁷⁹⁾

É consensual que as RAMs representam um problema de saúde pública relevante, sendo uma importante causa de mortalidade, morbilidade e de internamento hospitalar, conducente ao aumento do recurso aos serviços de saúde nos países desenvolvidos, ao aumento do período de hospitalização e ao aumento dos custos associados aos cuidados de saúde. ⁽⁸⁰⁾ Estima-se que sejam responsáveis por 6,5% do total de hospitalizações nos países desenvolvidos. ⁽⁸¹⁾

A nível mundial, foi a tragédia da administração de Talidomida a grávidas que despoletou a necessidade da existência de sistemas organizados de monitorização da segurança de medicamentos no período pós-comercialização. Os milhares de casos de crianças com focomelia, expostas à Talidomida no período de gestação, levou à criação, na década de 60, de Sistemas de Farmacovigilância.

69

Perante a necessidade premente de implementar uma vigilância constante dos medicamentos no período pós-comercialização, em 1963, durante o 16º encontro da OMS, foi decidida a implementação da monitorização mundial de RAMs. Em 1968, foi desenvolvido um projeto de investigação e monitorização internacional, coordenado pela OMS, com o objetivo de criar um Sistema Internacional de Farmacovigilância e desenvolver o chamado *Programa Internacional de Monitorização de Reações Adversas* que contava com a participação do Reino Unido, Estados Unidos da América, República Federal da Alemanha, Canadá, Holanda, Irlanda, Suécia, Nova Zelândia, Austrália e Checoslováquia, países estes que criaram os seus respetivos Centros

Nacionais de Farmacovigilância. Pretendia-se assim detetar, registar e avaliar as RAMs e assim minimizar o risco associado ao consumo dos medicamentos. (80)

Este programa é, desde 1978, coordenado pelo *Uppsala Monitoring Centre* (UMC) cuja atividade se centra na recolha, processamento e armazenamento das notificações espontâneas de todos os Estados-Membros, emitindo também alertas às autoridades reguladoras de cada país. (80)

Atualmente, o *Uppsala Monitoring Centre* é o responsável pela *VigiBase*, a base de dados global da OMS com mais de 8 milhões de notificações de RAMs. (82)

Em Portugal, apenas em 1991 foi publicado o primeiro diploma relativo ao tema da Farmacovigilância. O Decreto-Lei nº 72/91 de 8 de fevereiro de 1991 referia, no seu artigo 94º que “os titulares de autorização de introdução no mercado, médicos, diretores técnicos de farmácias e outros técnicos de saúde, devem comunicar à Direção-Geral de Assuntos Farmacêuticos (DGAF) as reações adversas de que tenham conhecimento, resultantes da utilização de medicamento, criando um Sistema Nacional de Farmacovigilância (...)”. (80)

Em 1992 é oficialmente criado o Sistema Nacional de Farmacovigilância bem como o Centro Nacional de Farmacovigilância, de acordo com o disposto no despacho normativo nº 107/92 de 27 de junho de 1992. O INFARMED – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde I.P. nasce em 1993, com a designação de Instituto Nacional da Farmácia e do Medicamento, de acordo com o Decreto-Lei nº 10/93 de 15 de janeiro de 1993. (80)

No ano 2000 são criadas quatro Unidades Regionais de Farmacovigilância (URF): Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS), Unidade de Farmacovigilância do Norte (UFN), Unidade de Farmacovigilância dos Açores (atualmente desativada) e o Núcleo de Farmacovigilância do Centro (NFC). Com esta estruturação, o Sistema Nacional de Saúde torna-se descentralizado, contribuindo para uma maior proximidade aos profissionais de saúde e às

Universidades, contribuindo para a difusão do sistema e o incremento das notificações. (80)

Em 2003, e em consequência de uma reorganização da UFS, passam a existir a Unidade de Farmacovigilância de Lisboa e Vale do Tejo (UFLVT) e a Unidade de Farmacovigilância do Sul (UFS).

Em 2006, o Decreto-Lei nº 176/2006 de 30 de agosto de 2006 vem transpor a legislação comunitária na área do medicamento de uso humano e agrupar a legislação existente sobre esta matéria.

Em matéria de notificação de RAMs, o Estatuto do Medicamento refere que os profissionais de saúde devem reportar ao INFARMED ou às URF todas as reações adversas e suspeitas de RAMs graves (aquelas que provocam a morte ou colocam a vida em risco, motivam ou prolongam a hospitalização, motivam incapacidade ou anomalias congénitas) ou inesperadas (não constam no RCM). (80)

71

A notificação espontânea é o método mais utilizado pelos profissionais de saúde e, embora seja considerado cientificamente pouco robusto – quando comparado com outros métodos de vigilância pós-comercialização como a monitorização prescrição-evento, estudos de coorte ou ensaios clínicos controlados aleatorizados - é também aquele que mais contribui, de uma forma rápida e acessível, para a vigilância dos medicamentos: permite uma deteção precoce de RAMs raras e inesperadas e a geração de sinais de segurança que são posteriormente confirmados. (81) (23) A notificação espontânea contribui, na verdade, para a maioria das retiradas de mercado por problemas de segurança. (44)

A sua maior limitação prende-se com a subnotificação que por sua vez pode conduzir a uma avaliação pouco robusta do risco do medicamento e um atraso na geração de sinais. Alguns estudos alertam para o facto de apenas 6% de todas as RAMs ocorridas serem efetivamente notificadas. (80) Outros autores

corroboram estes valores, indicando que o número de casos reportados não ultrapassa 10% dos casos ocorridos. ⁽⁸³⁾ ⁽⁸¹⁾

Em Portugal, e apesar do problema da subnotificação, a notificação espontânea de RAMs tem evoluído favoravelmente, aproximando-se bastante do valor de 200 notificações/milhão de habitantes, recomendado pela OMS: ⁽⁸⁰⁾ é importante salientar que, em 2008, este valor era de apenas 175 notificações/milhão de habitantes. ⁽⁸¹⁾ A nova estrutura do Sistema de Farmacovigilância, que proporcionou uma maior interação entre os notificadores e o Sistema, contribuiu para um progressivo aumento da notificação anual, sendo que em 11 anos, de 2000 a 2011, o número de notificações praticamente quadruplicou. ⁽⁸³⁾

O sistema de notificação foi introduzido em 1992, em formato papel, através do preenchimento de um formulário destinado unicamente aos médicos. Em 1995 foram introduzidas fichas de notificação roxas que permitiam pela primeira vez aos farmacêuticos participarem neste sistema. Em 1999 os enfermeiros foram também incluídos no sistema, com a criação das fichas de notificação brancas, sendo que, até 2002, estes profissionais apenas notificavam reações adversas a vacinas. Finalmente, em 2009, a ficha de notificação deixou de ser diferente para cada classe profissional e foi harmonizada num formato único. ⁽⁸⁰⁾

A nova legislação europeia de farmacovigilância (Diretiva 2010/84/EU) introduziu algumas alterações nomeadamente no que respeita à definição de Reação Adversa. Passam a estar incluídos sob a alçada desta definição os casos de erros de medicação, utilização *off-label*, mau uso, abuso e exposição ocupacional. Esta Diretiva pretende também incentivar a transparência no âmbito da segurança dos medicamentos, disponibilizando informação de qualidade acessível a todos, envolvendo os consumidores que podem atualmente notificar RAMs e suspeitas de RAMs diretamente à Autoridade Reguladora. Também à luz desta Diretiva, os titulares de AIM devem tornar os seus sistemas de farmacovigilância e gestão do risco mais eficientes e robustos. A retirada do mercado da Cerivastatina (2001) do Rofecoxib (2004) e

da Rosiglitazona (2006) já tinha obrigado anteriormente a uma abordagem diferente no que respeitava a estratégia de gestão do risco, a nível Europeu. (80)
(44) (36)

Atualmente, os planos de gestão de risco devem ser submetidos, como parte integrante do pedido de AIM para todos os novos fármacos e biossimilares. (23) São também mandatórios planos de gestão proporcionais aos riscos, a obrigatoriedade de realização de estudos PASS e PAES, obrigatoriedade de tornar públicos os sumários dos planos de gestão de risco e obrigatoriedade de monitorização da eficácia das medidas de minimização do risco implementadas.

Todas estas medidas e toda a evolução que os sistemas de Farmacovigilância sofreram têm como objetivo último a proteção da saúde pública e dos cidadãos, através da prevenção ou redução da probabilidade de ocorrência de RAMs, ou nesta impossibilidade, da minimização da gravidade das RAMs ocorridas, com um reforço da transparência que contribui decisivamente para a confiança nas entidades reguladoras e nos sistemas desenvolvidos.

Bases de dados relativas a medicamentos biológicos e biossimilares

Os dados do mercado, do consumo e da segurança de medicamentos biológicos e biossimilares em ambiente hospitalar em Portugal são recolhidos pelo INFARMED, I.P..

Estes dados são reportados mensalmente ao INFARMED, I.P. pelos Serviços Farmacêuticos dos Hospitais (SFH) do Serviço Nacional de Saúde (SNS) de acordo com o disposto no Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro. Aqui se refere a obrigatoriedade da existência de um *“registo nacional dos doentes abrangidos pelo presente despacho, com o objectivo de permitir o controlo da efetividade e o acompanhamento da adesão dos mesmos à terapêutica e de forma a permitir que estas possam ser auditadas pelas entidades competentes”* sendo o INFARMED I.P. a entidade responsável por assegurar um registo mínimo. ⁽⁸⁴⁾

No registo mínimo deve constar a data de dispensa, número de processo do utente, iniciais relativas ao primeiro, segundo e último nome do doente, género, data de nascimento, diagnóstico, data de diagnóstico, data de início de terapêutica atual, terapêutica prescrita, quantidade dispensada (número de unidades, dosagem/concentração, posologia), local de prescrição (próprio hospital, outro local), ocorrência de reação adversa notificável ao Sistema Nacional de Farmacovigilância (relativa a este doente) e data de notificação. ⁽⁸⁴⁾

2. Objetivos

Objetivos Gerais

- I. Caracterizar o mercado dos medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal no período de 2009 a 2014.
- II. Caracterizar a evolução do consumo de medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal no período de 2009 a 2014, em ambiente hospitalar.
- III. Caracterizar as Reacções Adversas a Medicamentos (RAMs) disponibilizadas pelo INFARMED, I.P. – Autoridade Nacional do Medicamento e Produtos de Saúde, relativas a medicamentos biológicos e biossimilares no período de 2009 a 2014.

75

Objetivos Específicos

- I. Caracterizar o mercado dos medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal.
- II. Caracterizar o padrão de consumo de medicamentos biológicos e biossimilares em Portugal no período de 2009 a 2014 através da construção e análise de indicadores como proporção de grupos farmacoterapêuticos mais consumidos, de substâncias ativas mais consumidas e proporção de medicamentos biológicos e biossimilares em cada um dos casos.

- III. Caracterizar a notificação de RAMs registadas no período de 2009 a 2014 através da construção e análise de indicadores como a evolução do número de RAMs registadas em cada ano; proporção de RAMs notificadas por moléculas, tipo de notificador e por região do país; proporção de RAMs por sistema de órgãos envolvido (SOCs), por gravidade e proporção de RAMs por idade e género dos afetados.

- IV. Analisar a evolução dos fenómenos referidos nos pontos anteriores, ao longo destes 6 anos.

3. Metodologia

Desenho do Estudo

Foi realizado um estudo descritivo, retrospectivo e observacional.

Setting

Base de dados de medicamentos biológicos e biossimilares autorizados em Portugal e do respetivo consumo, registados no INFARMED, I.P.

Base de dados das Notificações de RAMs relativas a medicamentos biológicos e biossimilares constantes na Base de Dados SVIG do INFARMED, I.P. no período de 2009 a 2014.

77

Variáveis do Estudo

- I. Caracterização do mercado de medicamentos biológicos e biossimilares
 - Substâncias ativas autorizadas;
 - Substâncias ativas efectivamente comercializadas.
- II. Caracterização do consumo de medicamentos biológicos e biossimilares
 - Substâncias ativas consumidas.
 - Consumo por ano
- III. Caracterização da evolução da notificação de RAMs relativas a medicamentos biológicos e biossimilares no que respeita a
 - Evolução anual de RAMs notificadas
 - Notificador
 - Região do país
 - Sistema de órgãos envolvidos (SOC – MedDRA);

- Gravidade;
- Idade da população afetada
- Género da população afetada

População Alvo

População consumidora de medicamentos biológicos e biossimilares e população afetada pelas RAMs relativas a medicamentos biológicos e biossimilares descritas na base de dados do INFARMED I.P., no período de 2009 a 2014.

4. Resultados e Discussão

Caracterização do mercado dos Biossimilares na Europa

Os medicamentos biossimilares são aprovados por procedimento centralizado, após avaliação pela EMA. Após parecer positivo da Comissão Europeia ficam autorizados a ser comercializados nos vários Estados-Membros da UE.

Desde 2006, ano de introdução no mercado do primeiro biossimilar, foram apresentados à EMA, 22 pedidos de AIM. Destes, 21 pedidos foram autorizados: o ano de 2007 foi o que registou mais autorizações de introdução no mercado de medicamentos biossimilares (5 AIMs), seguido de 2008 e 2013 (ambos com 4 AIMs). Excluindo os anos de 2011 e 2012, ambos sem pedidos de AIM para biossimilares, o ano de 2010 foi o que registou o menor número de autorizações (apenas uma).

79

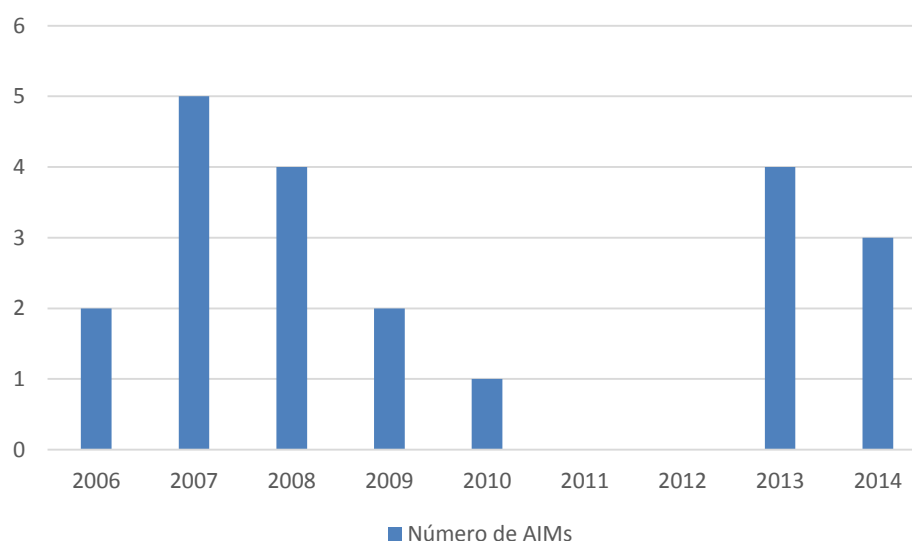


Gráfico 1 Distribuição anual das autorizações de introdução no mercado de biossimilares na Europa, de 2006 a 2014. (85)

Dos 22 pedidos de AIM, um – *Alpheon*, interferão alfa-2a - foi rejeitado por não se cumprirem os requisitos relativos à comparabilidade com o seu biológico de referência (nomeadamente no que respeitava às impurezas, verificando-se também não conformidade em questões de estabilidade da substância ativa e validação do processo de fabrico). ⁽⁴⁸⁾

Dois pedidos - *Filgrastim ratiopharm* (filgrastim) e *Valtropin* (somatropina) – foram retirados posteriormente à atribuição de AIM, por ordem dos respetivos titulares, com base em razões comerciais. ^{(86) (87)}

Nome do Biossimilar	Substância ativa	Data da autorização
Abasaglar	Insulina glargina	09/09/2014
Abseamed	Epoetina alfa	28/08/2007
Accofil	Filgrastim	18/09/2014
Alpheon	Interferão alfa-2a recombinante humano	REJEITADO
Bemfolia	Folitropina alfa	27/03/2014
Binocrit	Epoetina alfa	28/08/2007
Biograstim	Filgrastim	15/09/2008
Epoetin Alfa Hexal	Epoetina alfa	28/08/2007
Filgrastim Hexal	Filgrastim	06/02/2009
Filgrastim Ratiopharm	Filgrastim	RETIRADO
Grastofil	Filgrastim	18/10/2013
Inflectra	Infliximab	10/09/2013
Nivestim	Filgrastim	08/06/2010
Omnitrope	Somatropina	12/04/2006
Ovaleap	Folitropina alfa	27/09/2013
Ratiograstim	Filgrastim	15/09/2008
Remsima	Infliximab	10/09/2013
Retacrit	Epoetina zeta	18/12/2007
Silapo	Epoetina zeta	18/12/2007
Tevagrastim	Filgrastim	15/09/2008
Valtropin	Somatropina	RETIRADO
Zarzio	Filgrastim	06/02/2009

Tabela 1 Biossimilares autorizados na UE. (85)

Em termos de substância ativa, o filgrastim foi responsável por quase metade (43%) das AIMs, seguido da epoetina alfa, somatropina e epoetina zeta. Com uma menor percentagem de pedidos de AIM encontra-se a insulina glargina (5%).

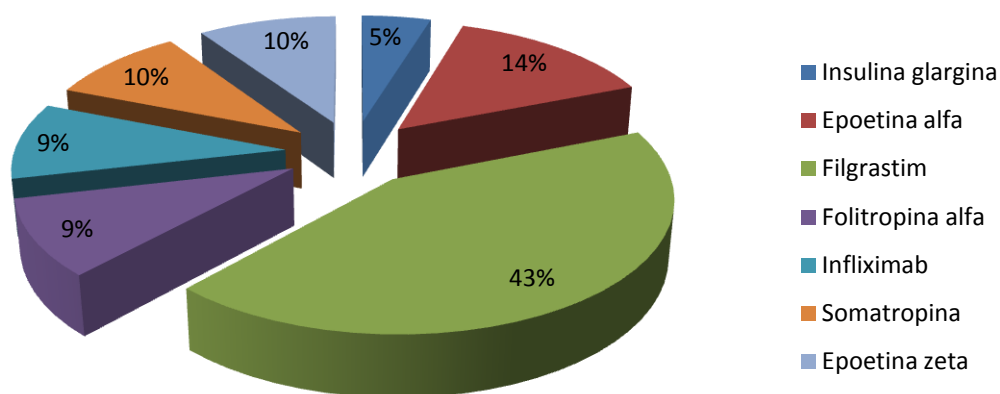


Gráfico 2 Distribuição por substância ativa dos medicamentos biossimilares autorizados na Europa, de 2006 a 2014 (88)

A somatropina foi a molécula pioneira nas AIMs de medicamentos biossimilares, com dois biossimilares autorizados no ano de 2006. Seguiram-se as epoetinas e o filgrastim. As AIMs mais recentes dizem respeito à folitropina alfa, insulina glargina e infliximab – constituindo este último um marco no percurso dos biossimilares por se tratar do primeiro anticorpo monoclonal biossimilar.

82

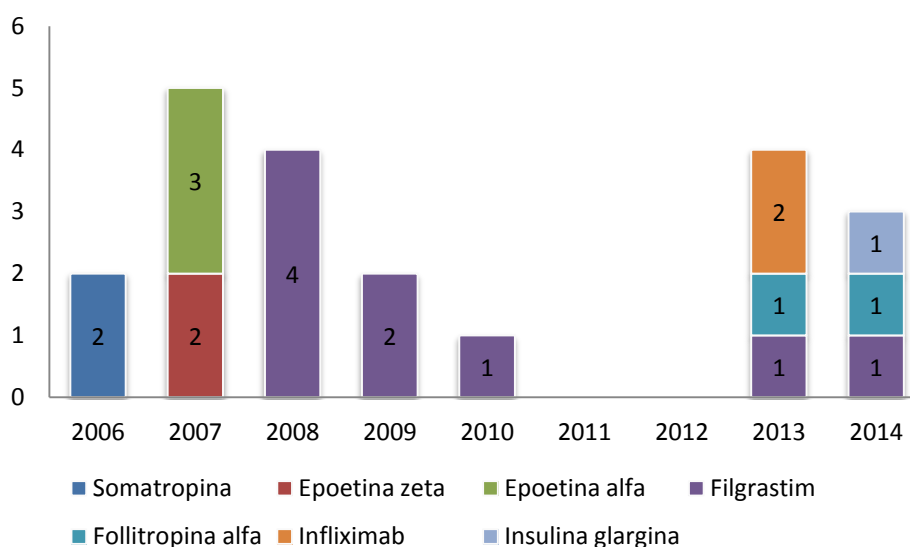


Gráfico 3 Distribuição por DCI da evolução anual das AIMs dos medicamentos biossimilares autorizados na Europa, de 2006 a 2014 (88)

Caracterização do mercado de Biológicos de Referência e Biossimilares em Portugal

Com o desenvolvimento dos medicamentos biológicos de referência e a entrada no mercado dos biossimilares pretendia-se que os biológicos fossem cada vez mais usados e que se conciliasse a oportunidade de disponibilizar um maior número de medicamentos de qualidade a preços mais acessíveis - e que através da concorrência, os próprios biológicos de referência contribuíssem para a diminuição do preço dos biológicos em geral.

Através da análise dos dois gráficos seguintes podemos concluir que os objetivos esperados foram atingidos: em Portugal, entre 2009 e 2014, assistiu-se a uma diminuição do PVP dos medicamentos biológicos em geral (biossimilares e não biossimilares) ao mesmo tempo que o número de embalagens vendidas aumentou, traduzindo a sua utilização crescente.

83

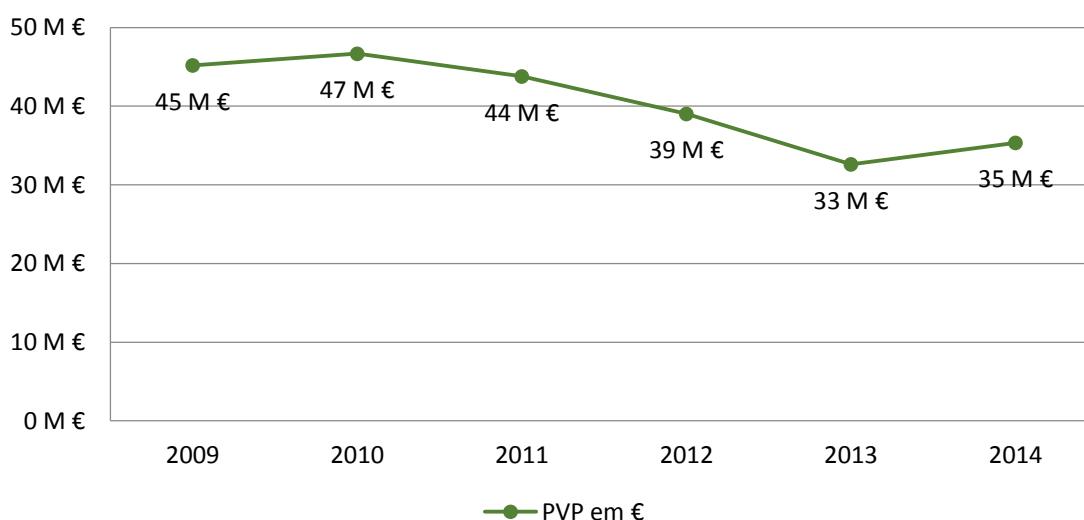


Gráfico 4 Evolução do mercado de medicamentos biológicos, de 2009 a 2014, em PVP. (88)

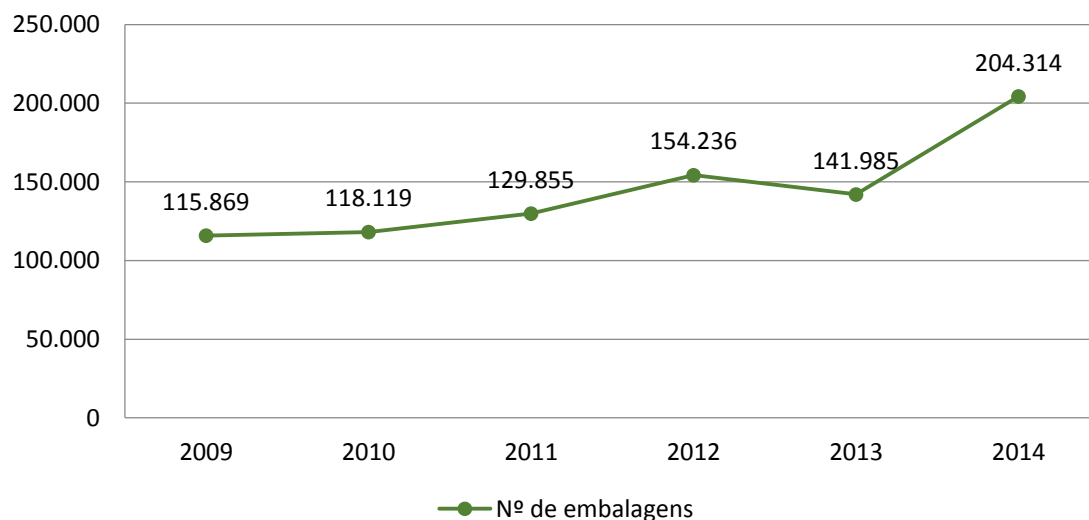


Gráfico 5 Evolução do mercado de medicamentos biológicos, de 2009 a 2014, em número de embalagens. (88)

Os encargos do SNS com medicamentos biológicos de referência passaram de 44,2 milhões de euros, em 2009, para 29,3 milhões de euros em 2014, verificando-se que o PVP dos biossimilares é substancialmente mais baixo.

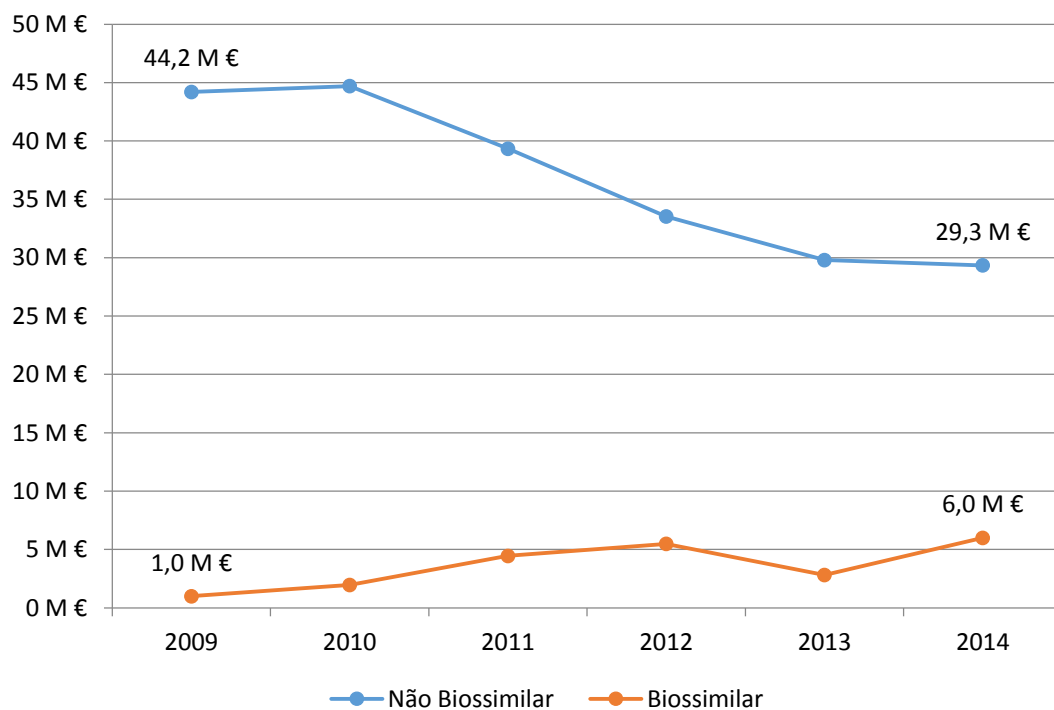


Gráfico 6 Evolução do mercado de medicamentos biológicos, em PVP (€). (88)

O gráfico 7 mostra a evolução anual do número de embalagens de medicamentos biológicos de referência e biossimilares vendidas entre 2009 e 2014.

Podemos verificar um crescimento muito significativo do número de embalagens de medicamentos biossimilares vendidos ao longo deste período.

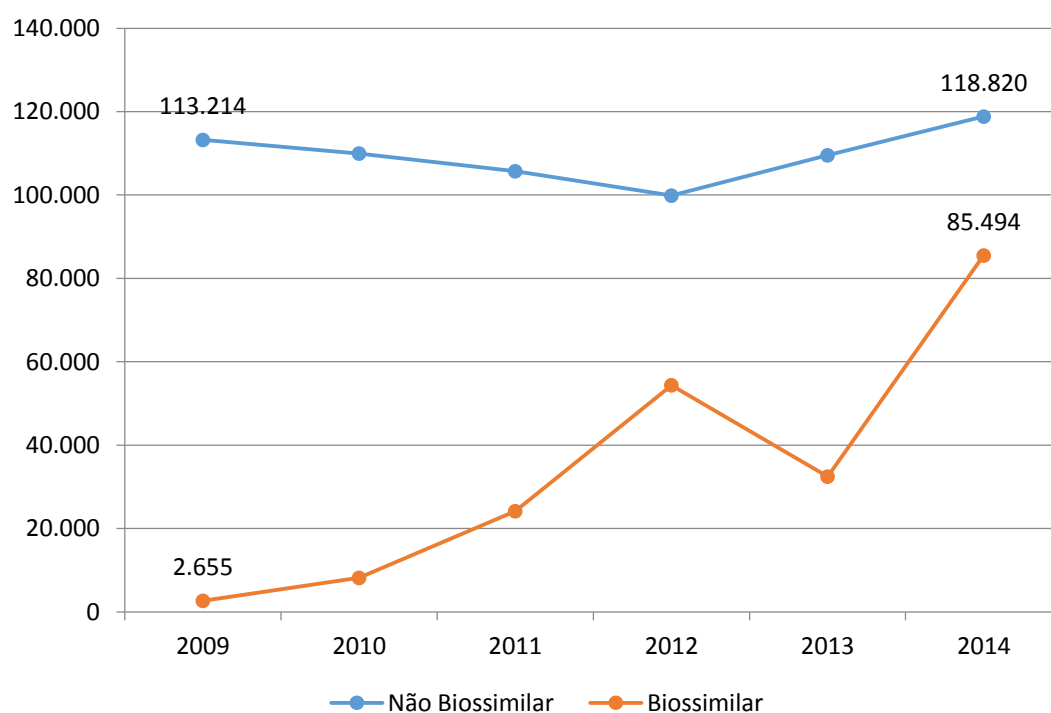


Gráfico 7 Evolução do mercado de medicamentos biológicos, em número de embalagens. (88)

Esta tendência crescente dos biossimilares representava, no final de 2014, cerca de 42% do número total de embalagens de medicamentos biológicos vendidas. De notar que em 2009, este valor era de apenas 2%.

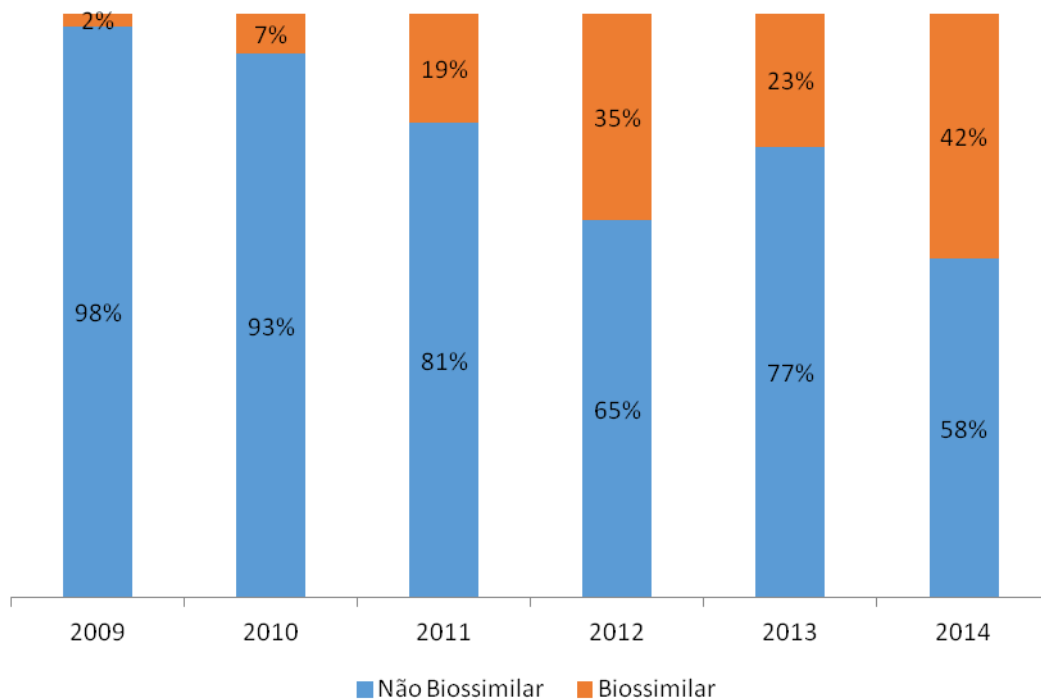


Gráfico 8 Distribuição anual de Biossimilares e Biológicos de Referência, de 2009 a 2014, em número de embalagens. (88)

Dados semelhantes podem ser encontrados nos resultados do estudo de Ingrasciotta, Y. *et al* - embora seja particularmente acerca do uso de biológicos de referência e biossimilares de agentes estimulantes da eritropoiese - na população italiana, em que o uso de biológicos de referência diminuiu ligeiramente, entre 2009 e 2013, enquanto o uso de biossimilares, particularmente em doentes *naïve*, aumentou significativamente. (89)

Neste estudo, a proporção de utilizadores de biossimilares aumentou de 1.8% em 2010 para 33.6% em 2013. (89) Estes resultados estão relacionados com recomendações emitidas pela agência reguladora Italiana, incentivando a prescrição de biossimilares particularmente nos doentes *naïve*. (89)

Se analisarmos a evolução anual do valor médio dos medicamentos biossimilares e não biossimilares (valor por embalagem), entre 2009 e 2014, podemos observar um decréscimo do valor médio em ambos os casos mas com maior expressão nos biossimilares (decrécimo de 533% nos biossimilares vs. decréscimo 58% nos não biossimilares).

Em 2009 a diferença no valor médio entre o biológico de referência e o seu biossimilar era de apenas 17€, comparativamente com os 177€ de diferença no valor médio verificado em 2014.

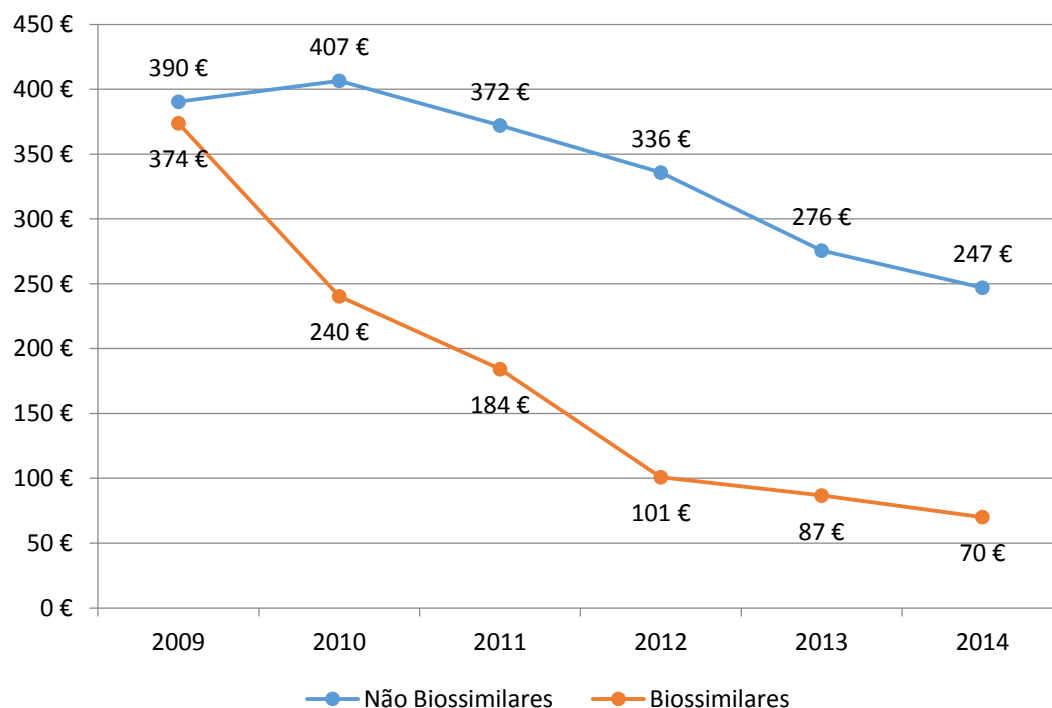


Gráfico 9 Evolução do PVP médio dos medicamentos biossimilares e biológicos de referência (valor por embalagem). (88)

Analisando por DCI, verifica-se que o maior PVP é, consistentemente, o do infliximab, possivelmente por se tratar de um anticorpo monoclonal cuja maior complexidade implicará um preço mais elevado. Seguem-se a somatropina e o filgrastim. Como DCIs com PVP mais baixos temos as epoetinas, com destaque para a epoetina zeta.

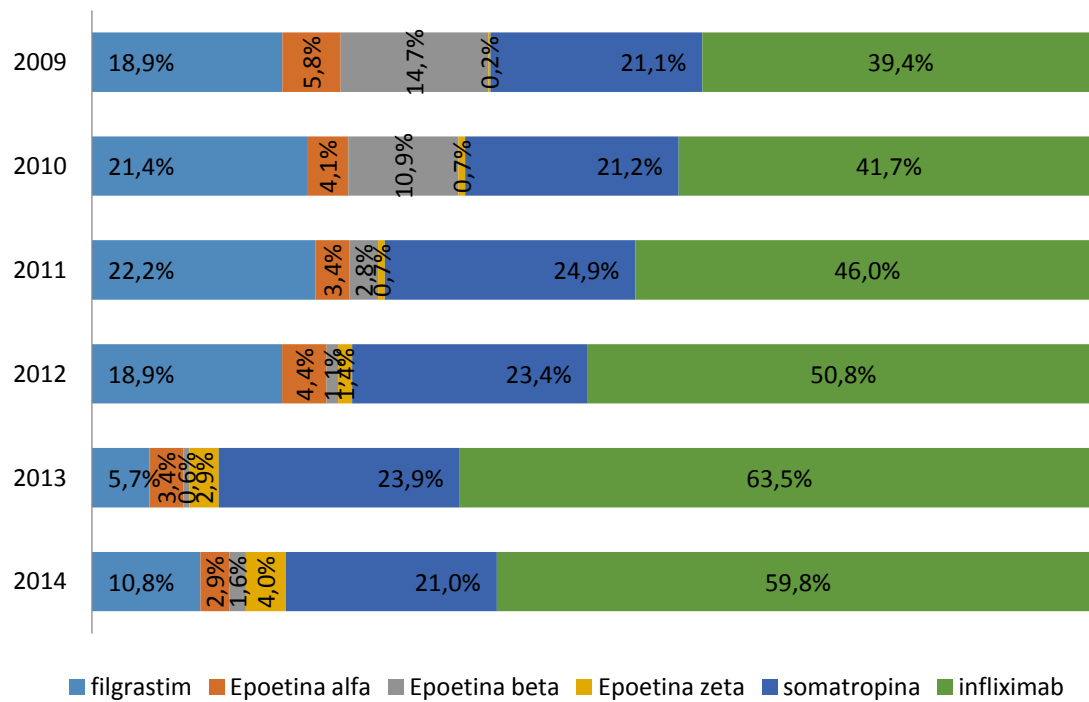


Gráfico 10 Distribuição anual do consumo de medicamentos biológicos, em PVP, de 2009 a 2014. (88)

A evolução dos encargos com medicamentos biológicos de referência e biossimilares, por DCI, pode ser observada nos gráficos seguintes:

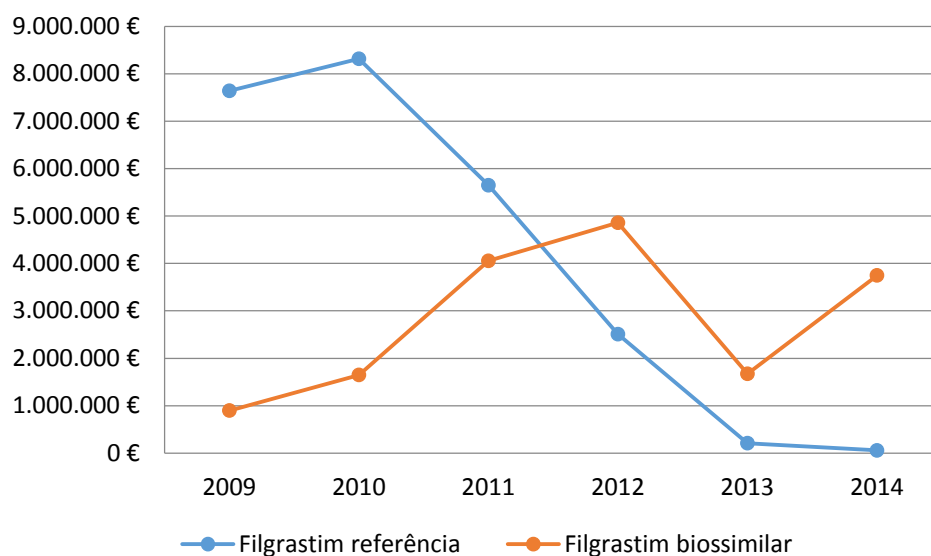


Gráfico 11 Evolução anual dos encargos com Filgrastim (PVP, €). (88)

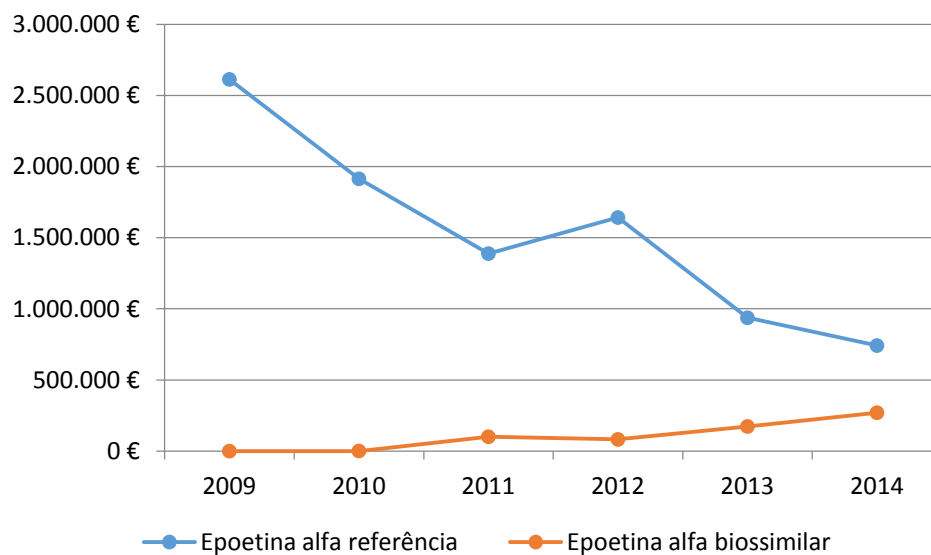


Gráfico 12 Evolução anual dos encargos com Epoetina alfa (PVP, €). (88)

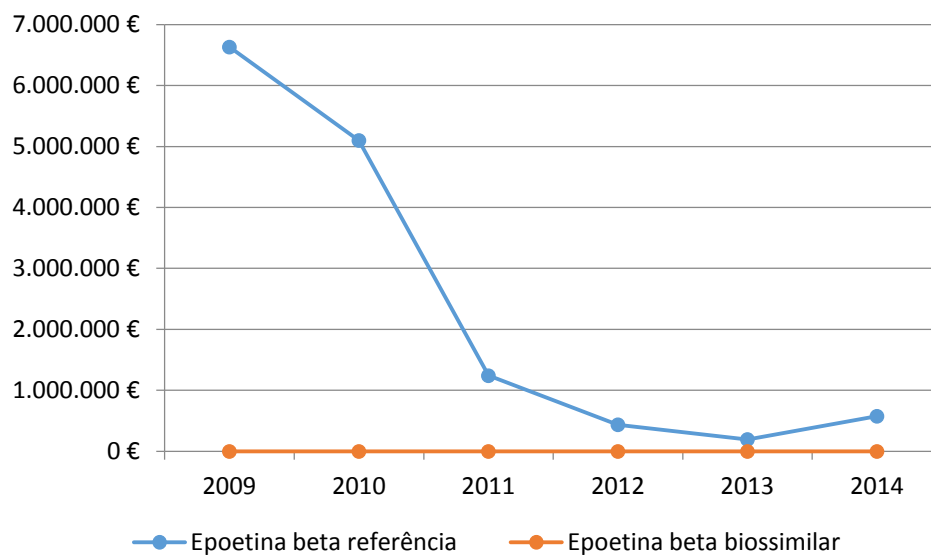


Gráfico 13 Evolução anual dos encargos com Epoetina beta (PVP, €). (88)

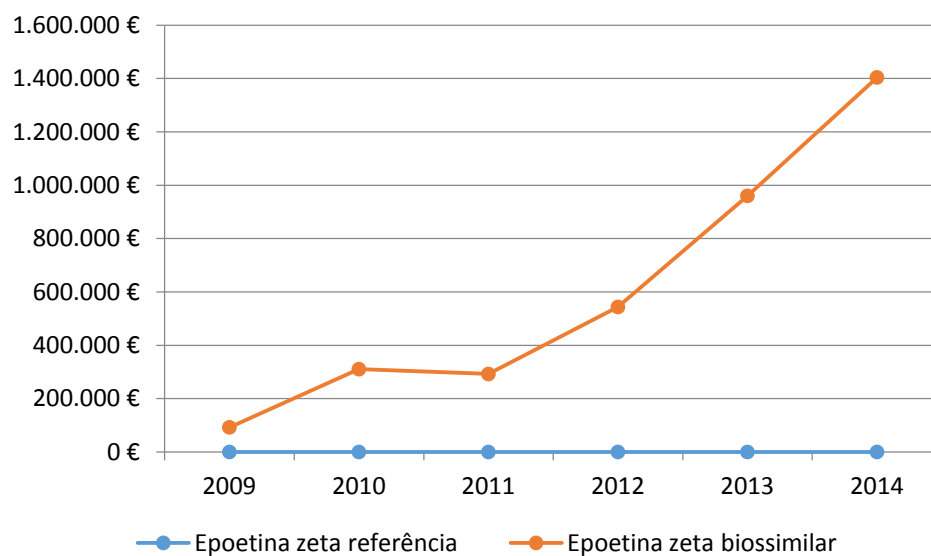


Gráfico 14 Evolução anual dos encargos com Epoetina zeta (PVP, €). (88)

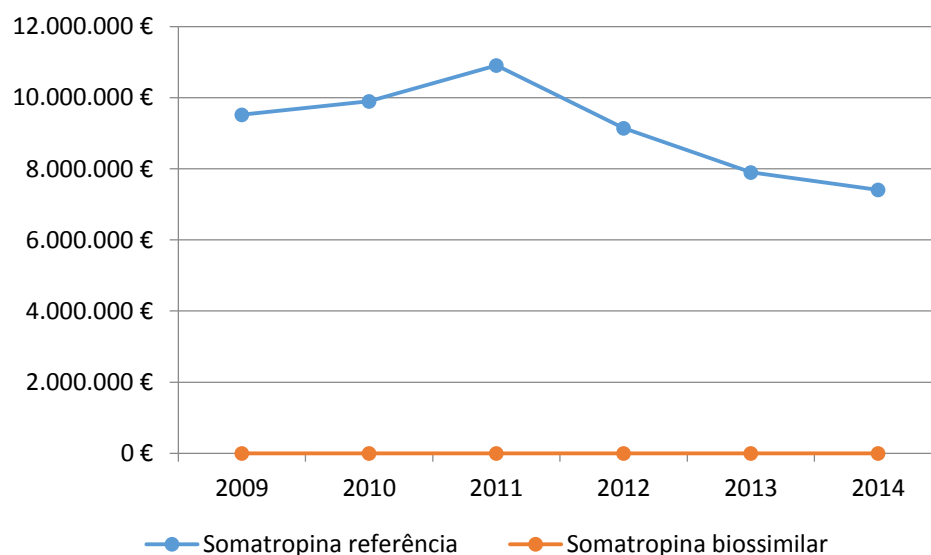


Gráfico 15 Evolução anual dos encargos com Somatropina (PVP, €). (88)

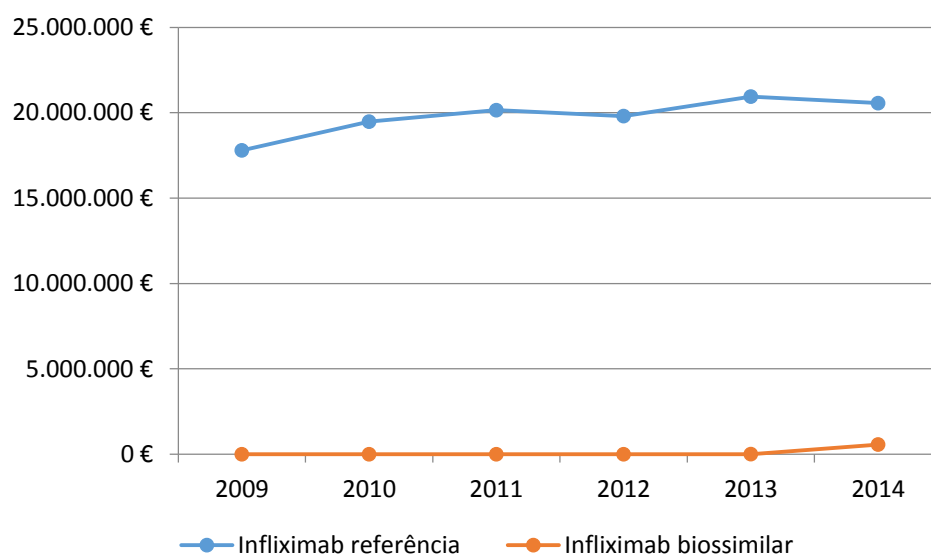


Gráfico 16 Evolução anual dos encargos com Infliximab (PVP, €). (88)

O decréscimo nos encargos com os medicamentos de referência é consistente em todas as DCIs, à exceção do Infliximab.

Uma possível explicação será o facto do Infliximab biossimilar ter sido autorizado apenas em 2013: enquanto o Infliximab de referência for o único medicamento disponível, o seu valor não será "forçado" a baixar.

Em termos de número de embalagens dispensadas, o infliximab é responsável pelo maior volume de embalagens nos últimos 5 anos. Seguem-se a somatropina e o filgrastim e por último, com um número de embalagens mais reduzido (uma média de cerca de 28%) as várias epoetinas.

O maior número de embalagens de infliximab poderá ser explicado pelas suas múltiplas indicações terapêuticas (Artrite psoriática, Doença de *Crohn*, Psoríase, Espondilite anquilosante e Colite ulcerosa). (90)

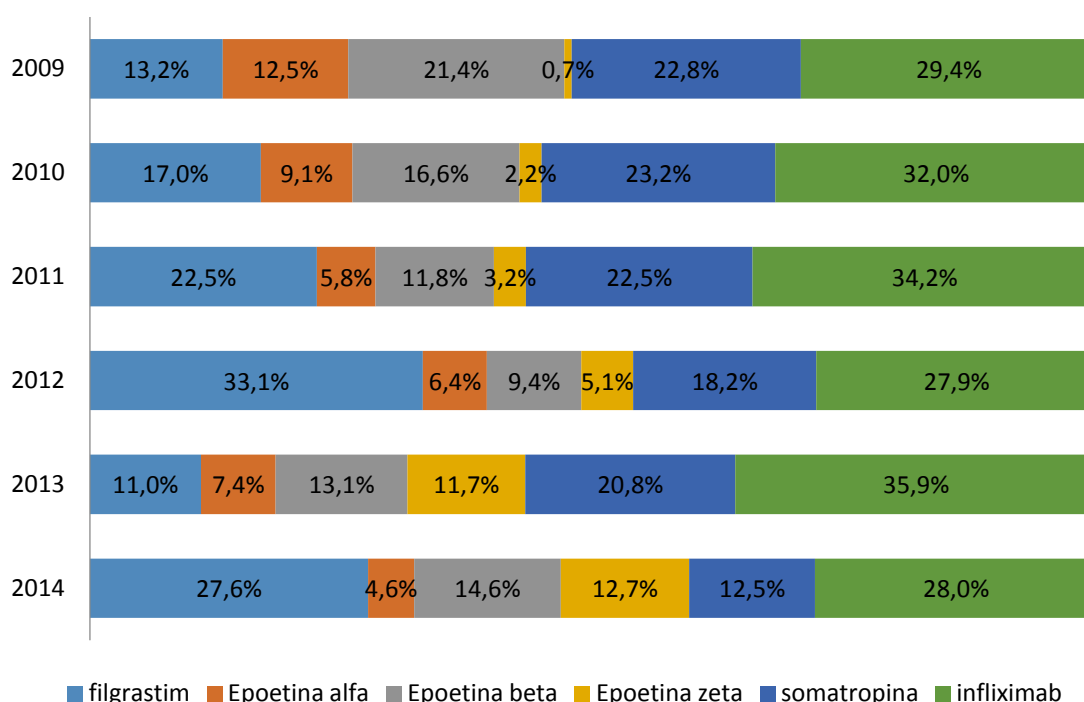


Gráfico 17 Distribuição anual do consumo de medicamentos biológicos, em número de embalagens, de 2009 a 2014. (88)

Os gráficos seguintes representam a evolução do consumo de medicamentos biológicos de referência e biossimilares, por DCI:

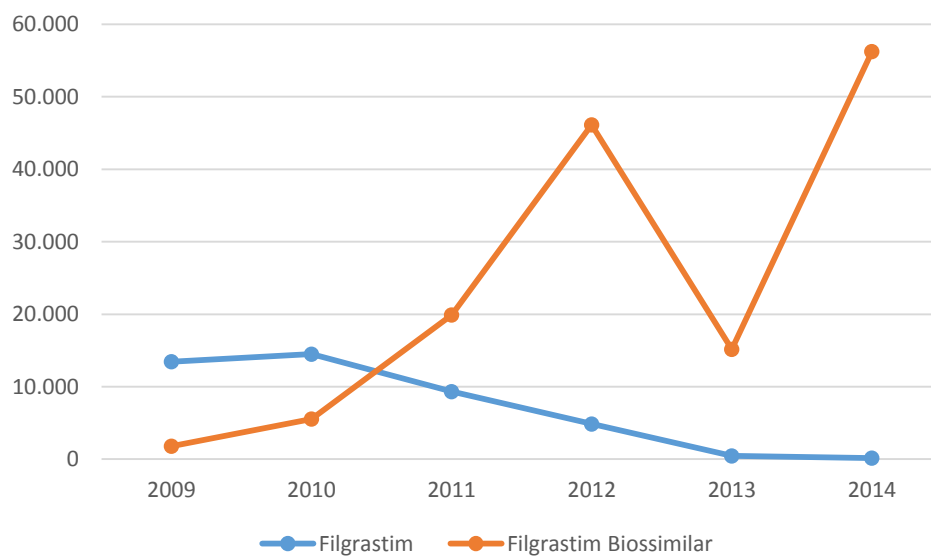


Gráfico 18 Evolução anual do consumo de Filgrastim (nº embalagens). (88)

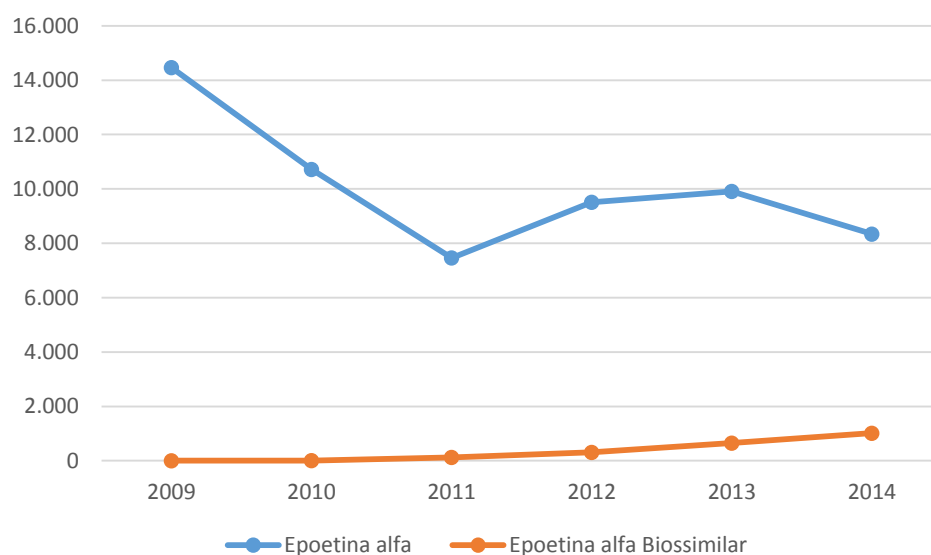


Gráfico 19 Evolução anual do consumo de Epoetina alfa (nº embalagens). (88)

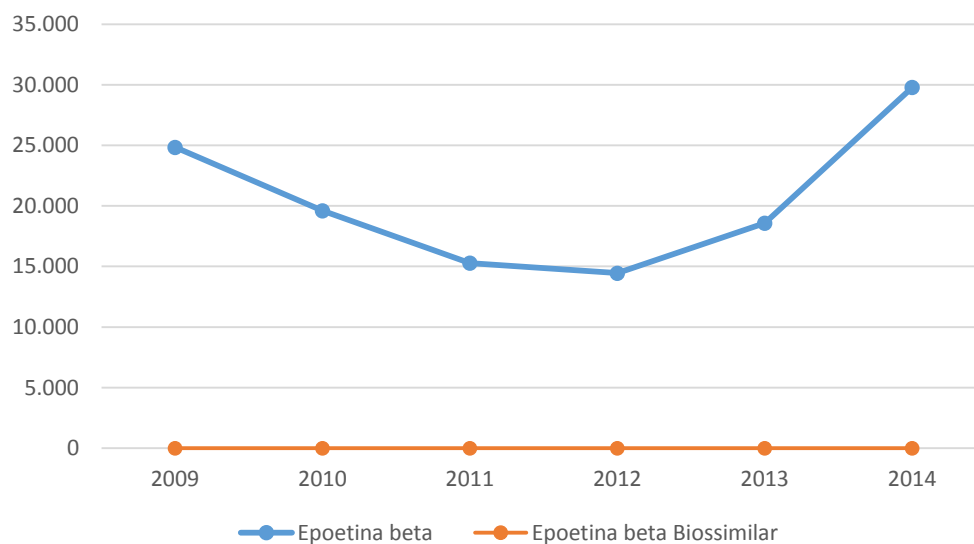


Gráfico 20 Evolução anual do consumo de Epoetina beta (nº embalagens). (88)

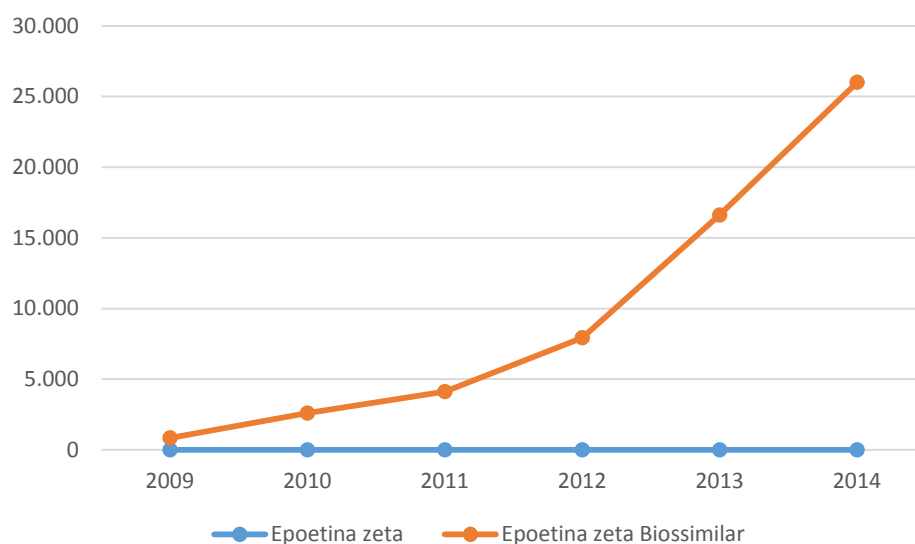


Gráfico 21 Evolução anual do consumo de Epoetina zeta (nº embalagens). (88)

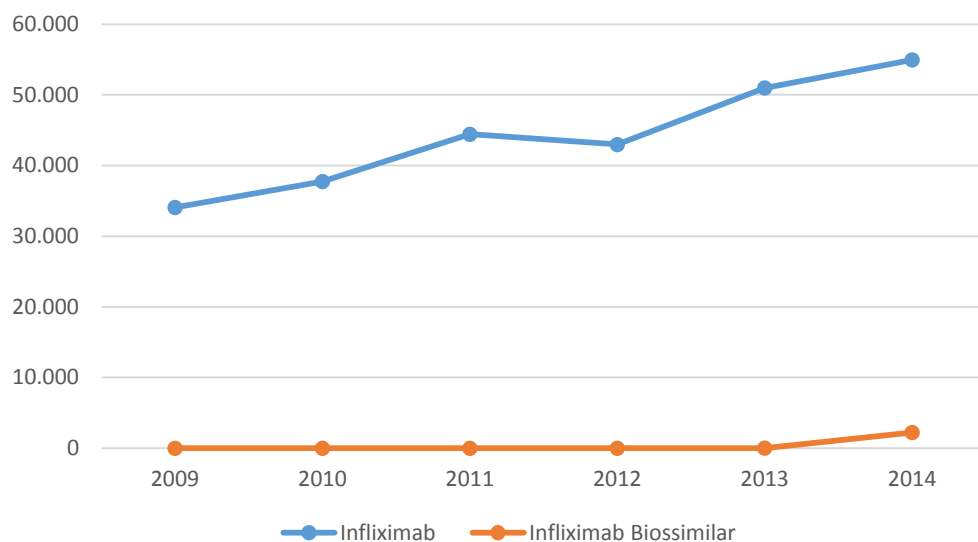


Gráfico 22 Evolução anual do consumo de infliximab (nº embalagens). (88)

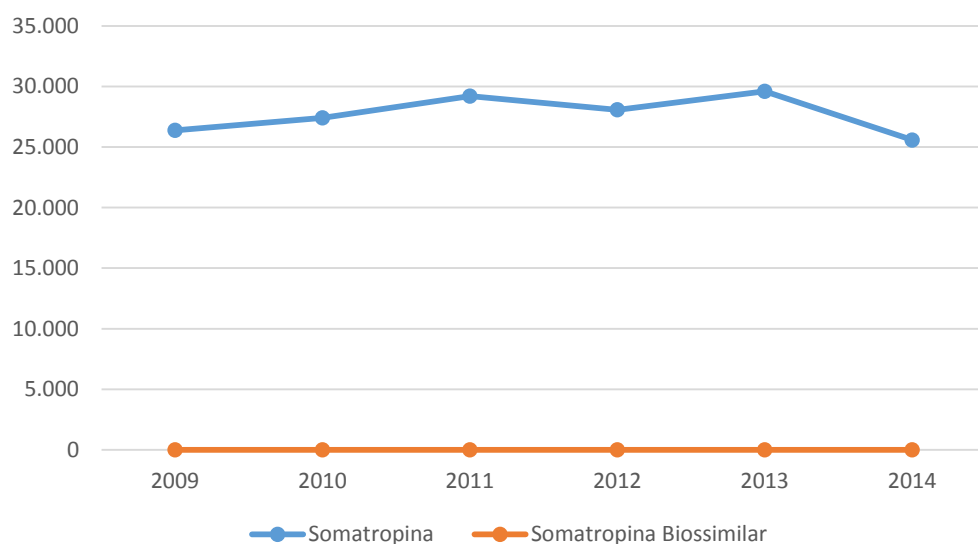


Gráfico 23 Evolução anual do consumo de Somatropina (nº embalagens). (88)

Em todos os casos em que existe, para a mesma DCI, biológico de referência e biossimilar - com maior expressão no caso do filgrastim e epoetina alfa - podemos verificar que o número de embalagens de biossimilares aumentou ao longo dos anos enquanto o número de embalagens de medicamentos biológicos de referência diminuiu, de acordo com a tendência já esperada.

Análise da evolução da notificação de RAMs relativas a medicamentos biológicos e biossimilares

Caracterização da origem das notificações de RAM

No período entre 2009 e 2014 foram recebidas pela DGRM um total de 448 notificações relativas a medicamentos biológicos e biossimilares.

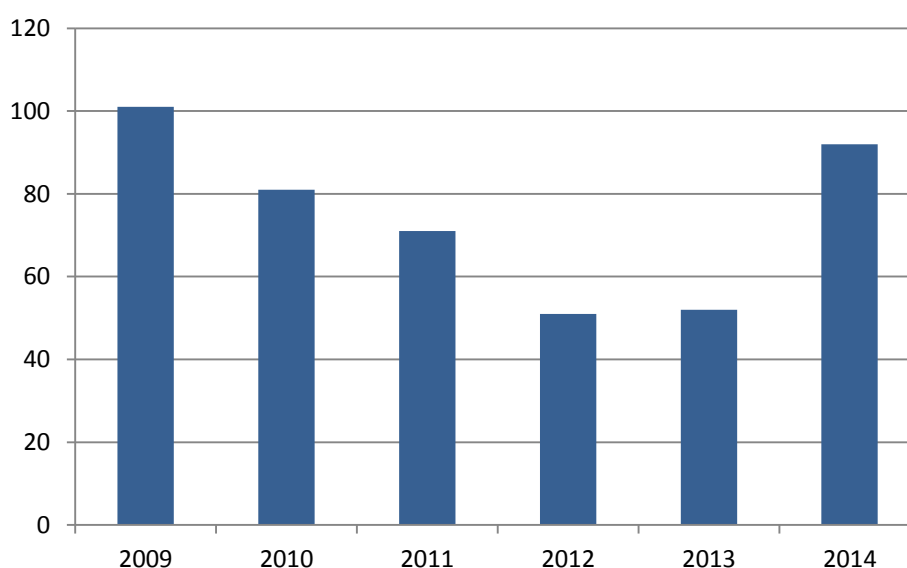


Gráfico 24 Distribuição anual das notificações de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares entre 2009 e 2014. (88)

A tendência de notificação foi decrescente entre 2009 e 2013, verificando-se um grande aumento no número de notificações em 2014.

Este aumento deveu-se em grande parte a uma maior notificação por parte dos médicos: se até 2013 a Indústria era quem mais contribuía para os números das notificações de medicamentos biológicos e biossimilares, este cenário inverteu-se em 2014 sendo que as notificações por parte dos médicos representaram 58,7% das notificações anuais.

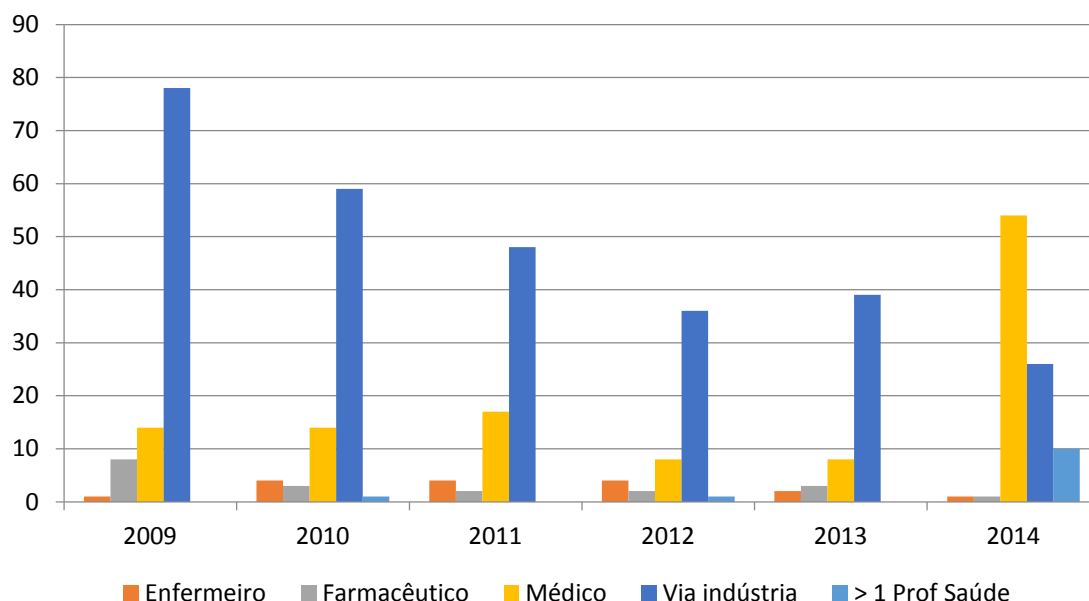


Gráfico 25 Distribuição anual das notificações de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares por notificador, entre 2009 e 2014. (88)

* A suspeita de RAM é notificada por mais do que um notificador (Ex.: Médico e Enfermeiro)

Entre os profissionais de saúde, de uma maneira geral, os médicos são os que mais notificaram RAMs relacionadas com biológicos e biossimilares (25,7%).

Os farmacêuticos foram responsáveis por 4,2% das notificações e os enfermeiros por 3,6%, valores que, de um modo geral, se mantêm ao longo destes 5 anos. O grupo dos profissionais de saúde é responsável por 33,5% do total de notificações de RAMs relacionadas com biológicos e biossimilares.

No que respeita à distribuição anual das notificações por origem geográfica apenas foram considerados os casos notificados diretamente por profissionais de saúde: 68% das notificações correspondem a notificações enviadas pela Indústria, sendo que não lhes é possível atribuir uma origem geográfica, o que implica a sua exclusão da análise.

Lisboa e Vale do Tejo (LVT) foram responsáveis pelo maior número de notificações nos últimos 5 anos (41,5%) seguindo-se o Norte (35,9%) e o Sul (12,7%).

O Centro e os Açores são responsáveis pelas menores percentagens de notificação. No entanto, e para melhor analisar os perfis de notificação de cada zona geográfica, seria necessário analisar não só a população residente em cada uma delas como também a proporção de população submetida a este tipo de terapêutica ou o número de hospitais em cada uma das zonas onde os medicamentos biológicos e biossimilares são administrados.

Tabela 2 Distribuição anual das notificações de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares por origem geográfica, entre 2009 e 2014 (88)

Origem Geográfica	2009		2010		2011		2012		2013		2014		Total Geral	
	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%	#	%
Açores	0	0,0	1	4,8	0	0,0	0	0,0	0	0,0	0	0,0	1	0,7
		%		%		%		%		%		%		%
Centro	1	4,3	0	0,0	6	26,1	3	27,3	2	16,7	1	1,9	1	9,2
		%		%		%		%		%		%	3	%
Lisboa e Vale do Tejo	3	13,0	7	33,3	8	34,8	3	27,3	3	25,0	3	67,3	5	41,5
		%		%		%		%		%	5	%	9	%
Norte	1	73,9	5	23,8	6	26,1	2	18,2	5	41,7	1	30,8	5	35,9
	7	%		%		%		%		%	6	%	1	%
Sul	2	8,7	8	38,1	3	13,0	3	27,3	2	16,7	0	0,0	1	12,7
		%		%		%		%		%		%	8	%
Total Geral	2	100,	2	100,	2	100,	1	100,	1	100,	5	100,	1	100,
	3	0%	1	0%	3	0%	1	0%	2	0%	2	0%	4	0%
													2	

Analisando a proporção relativa de notificações por profissional de saúde, em cada origem geográfica, podemos verificar que, de uma maneira geral, são os médicos quem mais notifica (76,8%) sendo que, no Centro, estes profissionais de saúde são responsáveis pela totalidade das notificações.

Esta tendência é contrariada nos Açores, onde são os Enfermeiros os responsáveis pela totalidade das notificações de RAMs.

No geral, os farmacêuticos são responsáveis por 13,4% das notificações enquanto que os enfermeiros representam 9,9% do total de notificações.

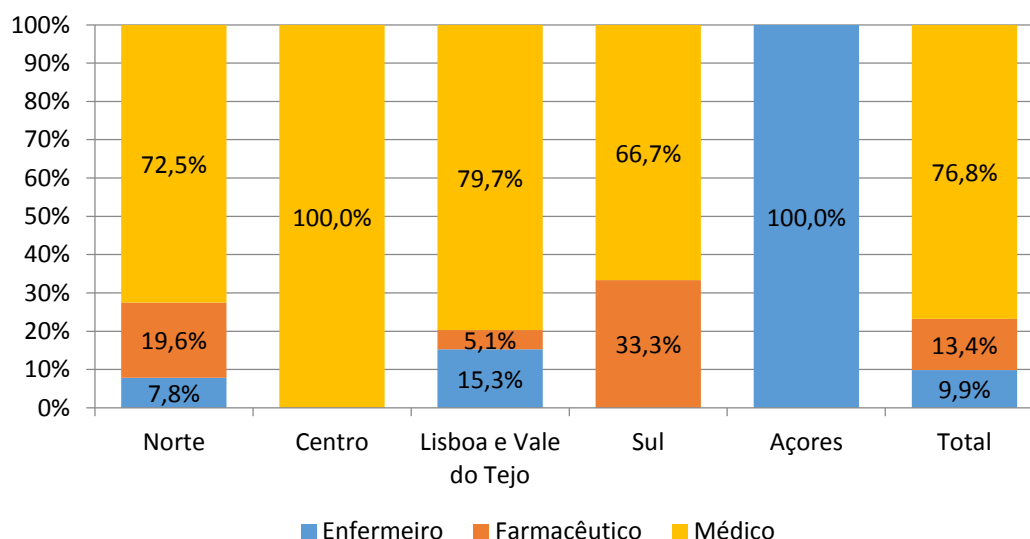


Gráfico 26 Proporção relativa de notificações de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares por profissional de saúde, em cada zona geográfica, de 2009 a 2014. (88)

Caracterização Demográfica dos Casos Suspeitos de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares

Cada uma das 427 notificações analisadas, entre 2009 e 2014, corresponde a um ou mais casos de suspeita de RAM, ou seja, um doente afetado por um efeito nocivo que se pensa poder estar associado a um ou mais medicamentos suspeitos.

Idade

A idade estava reportada em 340 casos que correspondem a 79,6% do total. Os valores mínimos e máximos para a idade foram, respetivamente, 1 e 91 anos.

A maior parte dos casos, 265, ocorreram no grupo etário dos 18 aos 64 anos sendo que as crianças - grupos etários dos 2 meses aos 3 anos e dos 3 aos 12 anos - foram as menos afetadas pelas RAMs notificadas.

Estes resultados são consonantes com os apresentados no EudraVigilance - Base de Dados Europeia de notificações de reacções adversas medicamentosas suspeitas, para as DCIs Infliximab, Filgrastim, Somatropina e Epoetinas: em todos os casos, o grupo etário dos 18 aos 64 anos apresentava o maior número de casos de RAMs associado (valores próximos ou superiores a 20% do total de casos reportados). Da mesma forma, os grupos etários dos 2 meses aos 2 anos e dos 3 aos 11 anos apresentavam a menor percentagem de casos associados com exceção da somatropina que apresentava uma maior percentagem de casos de RAMs no grupo etário dos 3 aos 11 e dos 12 aos 17.

(91) Esta diferença está relacionada com as indicações terapêuticas da somatropina nas crianças, nomeadamente no tratamento de perturbações do crescimento ou na síndrome de Prader-Willi.

Dados disponibilizados pelo Lareb - Netherlands Pharmacovigilance Centre indicam que os grupos etários cujas idades variam entre os 51 e os 71 anos ou mais, são os que mais casos associados apresentam, nas DCIs Infliximab, Filgrastim e Epoetinas. A Somatropina constitui novamente a exceção com um número elevado de casos no grupo etário dos 11 aos 20 anos (14.4% dos casos), apenas ultrapassado pelo grupo etário dos 61 aos 70 anos (16.8% dos casos reportados). (92) No entanto, há que ter em consideração que o Lareb divide os casos reportados por 11 grupos etários diferentes enquanto o nosso estudo apenas engloba 5 grupos etários: quando os dados de Portugal nos sugerem que a maior percentagem de casos ocorre no grupo etário dos 18 aos 64 anos, não nos é possível saber qual a percentagem associada às idades

intermédias, por exemplo, ou se seriam as idades mais avançadas as associadas a maior número de casos.

Género

O género estava indicado em 337 casos que correspondem a 99,1% do total de casos com idade reportada. Daqueles, 202 pertenciam ao género feminino e 135 ao género masculino.

Podemos verificar que, em todos os grupos etários, o número de casos de RAMs a medicamentos biológicos e biossimilares registados, foi mais elevado no género feminino.

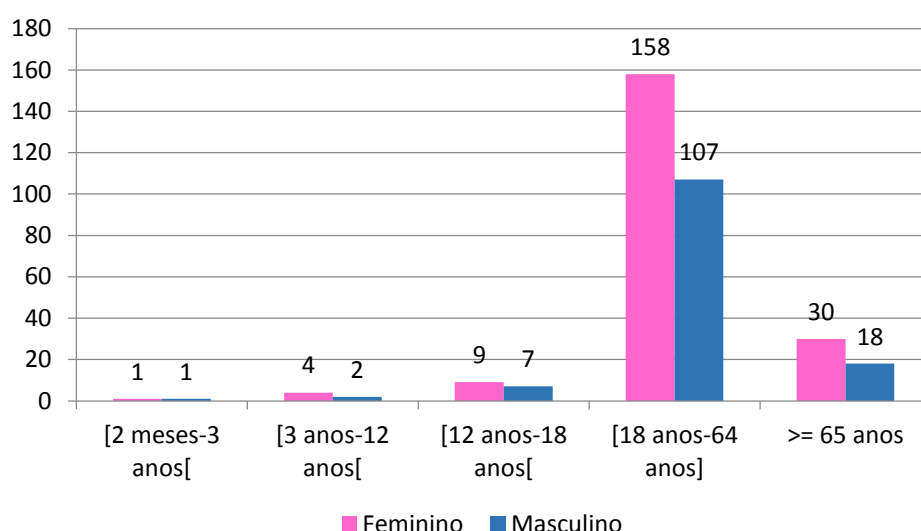


Gráfico 27 Distribuição por Grupo Etário e Género dos casos de RAM notificados. (88)

Comparativamente aos dados do EudraVigilance, o número de casos registados foi também maior no género feminino para Infliximab, Filgrastim e Epoetina alfa. A somatropina registou um número de casos mais elevado no género masculino (51,4% contra 41,3% no género feminino) assim como as Epoetinas beta e zeta, embora o número de casos associados a cada género seja muito semelhante nesta DCI. (91)

Os dados disponibilizados pelo Lareb - Netherlands Pharmacovigilance Centre, demonstram também que o género feminino é o que está associado a um

maior número de casos nas DCIs Epoetina, Filgrastim e Infliximab. É exceção, em consonância com os dados da EudraVigilance, a Somatropina. ⁽⁹²⁾

Número de RAMs por caso notificado

O número total de RAMs descritas foi de 886, com uma média de RAMs por caso de 2,07, com um desvio-padrão de 1,48. Os valores mínimos e máximos foram respetivamente 1 e 10 RAMs.

Relativamente à distribuição do número de RAMs associadas às notificações entre 2009 e 2014, verifica-se que cerca de 50% dos casos apresentaram apenas uma RAM, sendo que perto de 7% dos casos estavam associados a cinco ou mais RAMs.

Tabela 3 Distribuição do número de RAMs por caso notificado (2009-2014). ⁽⁸⁸⁾

Nº de RAMs	Nº de Casos	(%)
1 RAM	215	50,4%
2 RAMs	91	21,3%
3 RAMs	54	12,6%
4 RAMs	38	8,9%
≥ 5 RAMs	29	6,8%
Total	427	100,0%

Num estudo de Cabrita da Silva, J. et al, também ele baseado na realidade da notificação em Portugal - pese embora se tenha tratado de uma análise de RAMs constantes na base SVIG - verificou-se um perfil semelhante em termos de número de RAMs por caso. ⁽⁸³⁾

Caracterização Clínica dos Casos Suspeitos de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares

A tabela seguinte mostra a distribuição do número de casos em função do tipo de medicamento.

Tabela 4 Distribuição do número de casos por tipo de medicamento. (88)

Medicamento	Número de Casos
Biológico de Referência	337
Biossimilar	28
Impossível determinar	62
Total	427

A grande maioria dos casos está relacionada com biológicos de referência, sendo de salientar que, em 62 casos, não foi possível identificar se se tratava de um biológico de referência ou de um biossimilar, já que a notificação apenas fazia referência à respetiva DCI.

103

Tabela 5 Gravidade dos casos. (88)

Gravidade dos casos	Número de Casos	(%)
Grave	380	89,0%
Não Grave	47	11,0%
Total	427	100,0%

Dos 427 casos, 89,0% dizem respeito a reações adversas graves (ou seja, reações adversas que resultaram em morte, colocaram a vida em risco ou em perigo de morte, segundo opinião médica, motivaram ou prolongaram o internamento, resultaram em incapacidade significativa, causaram anomalia congénita ou requereram a intervenção de um profissional de saúde para prevenir a ocorrência de alguma das situações descritas). Apenas 11,0% dos casos correspondem a reações adversas não graves.

Tabela 6 Critérios de gravidade das RAMs reportadas (88)

Critérios de Gravidade das RAMs reportadas	Nº de Casos	(%)
Morte	14	3,3%
Risco de Vida	37	8,6%
Incapacidade (temporária ou definitiva)	8	1,9%
Hospitalização	93	21,7%
Outra	276	64,5%
Total	428	100,0%

Em termos de critérios de gravidade, importa referir que a um mesmo caso foram atribuídos um ou mais critérios.

O critério de gravidade era conhecido em todos os casos classificados como graves. Salienta-se o facto de mais de metade dos casos (64,5%) terem sido classificados como graves com base em critérios não especificados ("Outra"). A hospitalização foi o critério de gravidade mais comum. Por outro lado, os casos graves que conduziram à morte representam 3,3% e os que conduziram a incapacidade, apenas 1,9%.

104

Em termos de *outcome*, e sem diferenciar entre biológicos de referência e biossimilares, de acordo com os dados do EudraVigilance, os casos fatais são, de um modo geral, uma minoria, assim como os casos em que o doente recuperou com sequelas ⁽⁹¹⁾

A análise da tabela 7 evidencia que para qualquer tipo de medicamento (biológico de referência ou biossimilar) são mais frequentes os casos graves. Não se verificam diferenças estatisticamente significativas na distribuição da gravidade dos casos entre medicamentos biológicos de referência e biossimilares.

Tabela 7 Distribuição da gravidade dos casos por tipo de medicamento. (88)

Gravidade dos casos		
Tipo de medicamento	Não Grave	Grave
Biológico de referência	12,5%	87,5%
Biossimilar	10,7%	89,3%
Total	100,0%	100,0%

$\chi^2 = 0,07$ $p=0,79$

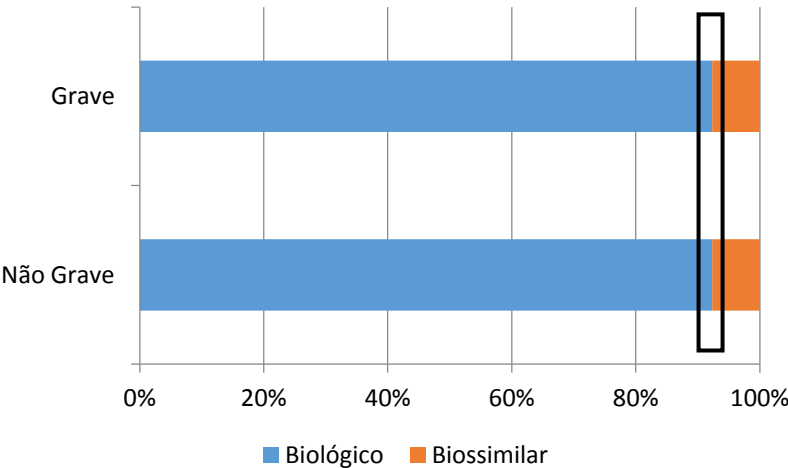


Gráfico 28 Gravidade dos casos por tipo de medicamento. (88)

Gáscon P. *et al* particularizam num artigo o caso do biossimilar do filgrastim, Zarzio: a nível Europeu, a experiência pós-comercialização revelou que não há relatos de ocorrência de anticorpos neutralizantes, facto este que é encarado como espectável já que o biológico de referência não apresentava casos de imunogenicidade. (93) Assim sendo, também aqui não foram detetados mais casos graves no biossimilar quando comparado com o medicamento de referência.

Caracterização Terapêutica dos Casos Suspeitos de RAMs de medicamentos biológicos e biossimilares

A tabela seguinte reflete a distribuição do número de casos de RAMs, nas notificações entre 2009 e 2014, pelos diferentes SOC's do Sistema MedDRA.

Tabela 8 Distribuição do número de SOC's das RAMs reportadas nas notificações (2009 a 2014). (88)

SOCs	Nº de Casos*	
	#	%
Infeções e Infestações	119	27,9%
Neoplasias benignas, malignas e não especificados	34	8,0%
Doenças do sangue e do sistema linfático	43	10,1%
Doenças do sistema imunitário	42	9,8%
Doenças endócrinas	2	0,5%
Doenças do metabolismo e nutrição	3	0,7%
Perturbações do foro psiquiátrico	3	0,7%
Doenças do sistema nervoso	32	7,5%
Afeções oculares	8	1,9%
Afeções do ouvido e do labirinto	2	0,5%
Cardiopatias	19	4,4%
Vasculopatias	33	7,7%
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	73	17,1%
Doenças gastrointestinais	49	11,5%
Afeções hepatobiliares	12	2,8%
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	119	27,9%
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	38	8,9%
Doenças renais e urinárias	7	1,6%
Doenças dos órgãos genitais e da mama	3	0,7%
Afeções congénitas, familiares e genéticas	2	0,5%
Perturbações gerais e alterações no local de administração	133	31,1%
Exames complementares de diagnóstico	38	8,9%
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	64	15,0%
Procedimentos cirúrgicos e médicos	7	1,6%

* cada caso poderá ter uma ou mais SOC's associadas.

Dos 26 SOC's do Sistema MedDRA, o SOC "Situações na gravidez, no puerpério e perinatais" foi o único para o qual não foram reportados casos.

A maior percentagem de casos está relacionada com os SOC's "Perturbações gerais e alterações no local de administração" (31,1%), "Infeções e Infestações" (27,9%) e "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" (27,9%).

Já os SOC's que registaram menos casos associados foram os SOC's "Circunstâncias sociais" (0,2%), "Doenças endócrinas" (0,5%), "Afeções do ouvido e do labirinto" (0,5%) e "Afeções congénitas, familiares e genéticas" (0,5%).

Os dados divulgados pelo Lareb - Netherlands Pharmacovigilance Centre, relativos aos casos ocorridos com as DCIs Infliximab, Somatropina, Filgrastim e Epoetinas, revelam que os SOC's que apresentam mais casos associados são, tal como em Portugal, "Perturbações gerais e alterações no local de administração" "Infeções e Infestações" e "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos". O SOC "Doenças do sistema nervoso" é também referido como estando associado a um elevado número de casos. Com menor número de casos podemos realçar os SOC's "Doenças endócrinas" e "Afeções do ouvido e do labirinto", semelhante em tudo aos dados obtidos para Portugal. (92)

Os dois gráficos seguintes representam a distribuição por género e por grupo etário dos diferentes SOC's para os quais foram notificados casos relativos a medicamentos biológicos (biológicos de referência e biossimilares).

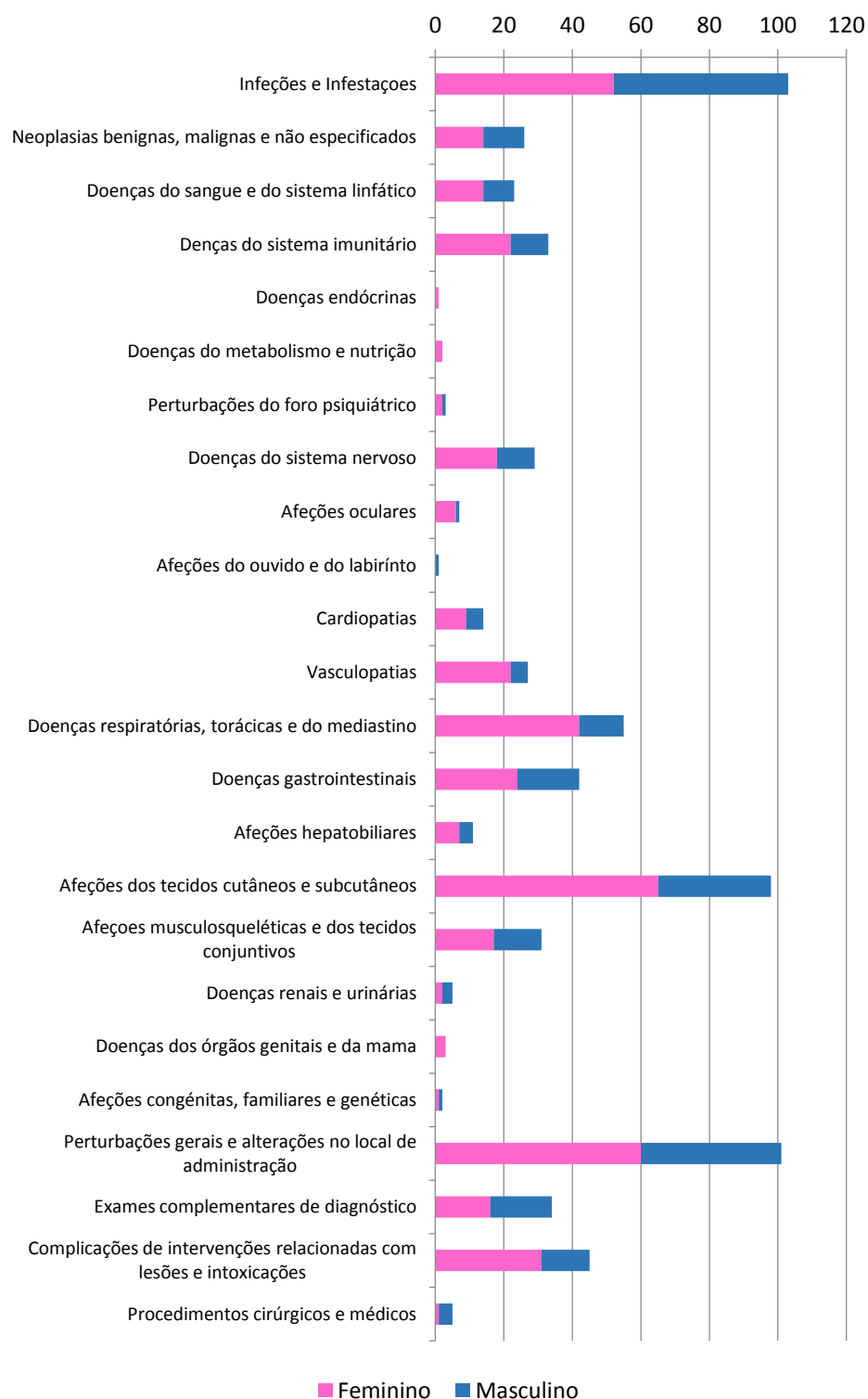


Gráfico 29 Distribuição por gênero dos SOC's notificados. (88)

Tal como referido anteriormente, na grande maioria dos SOC's, são os casos envolvendo o gênero feminino que têm maior expressão. São exceção apenas os SOC's "Doenças renais e urinárias" (2 casos do gênero feminino e 3 casos

do género masculino) e "Exames complementares de diagnóstico" (16 casos do género feminino e 18 casos do género masculino).

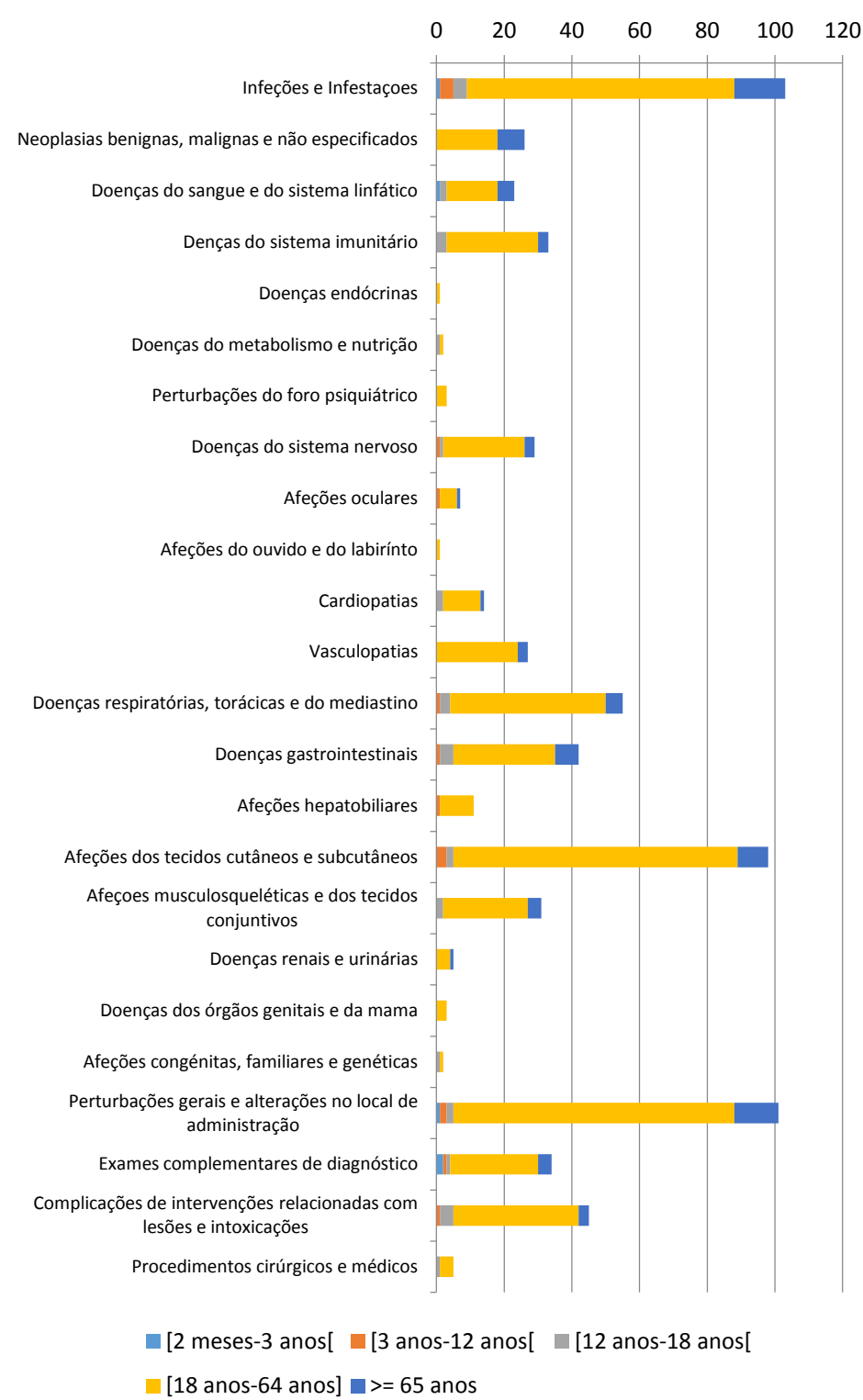


Gráfico 30 Distribuição por grupo etário dos SOC's notificados. (88)

Em termos de grupo etário, e para todos os SOC's com casos notificados, verificam-se mais notificações no grupo etário dos 18 aos 64 anos, tal como referido anteriormente, embora seja importante referir que este grupo etário é bastante extenso comparativamente com os outros.

Em termos de distribuição em função do tipo de medicamento podemos observar que os casos notificados para cada SOC se apresentam de um modo mais díspar.

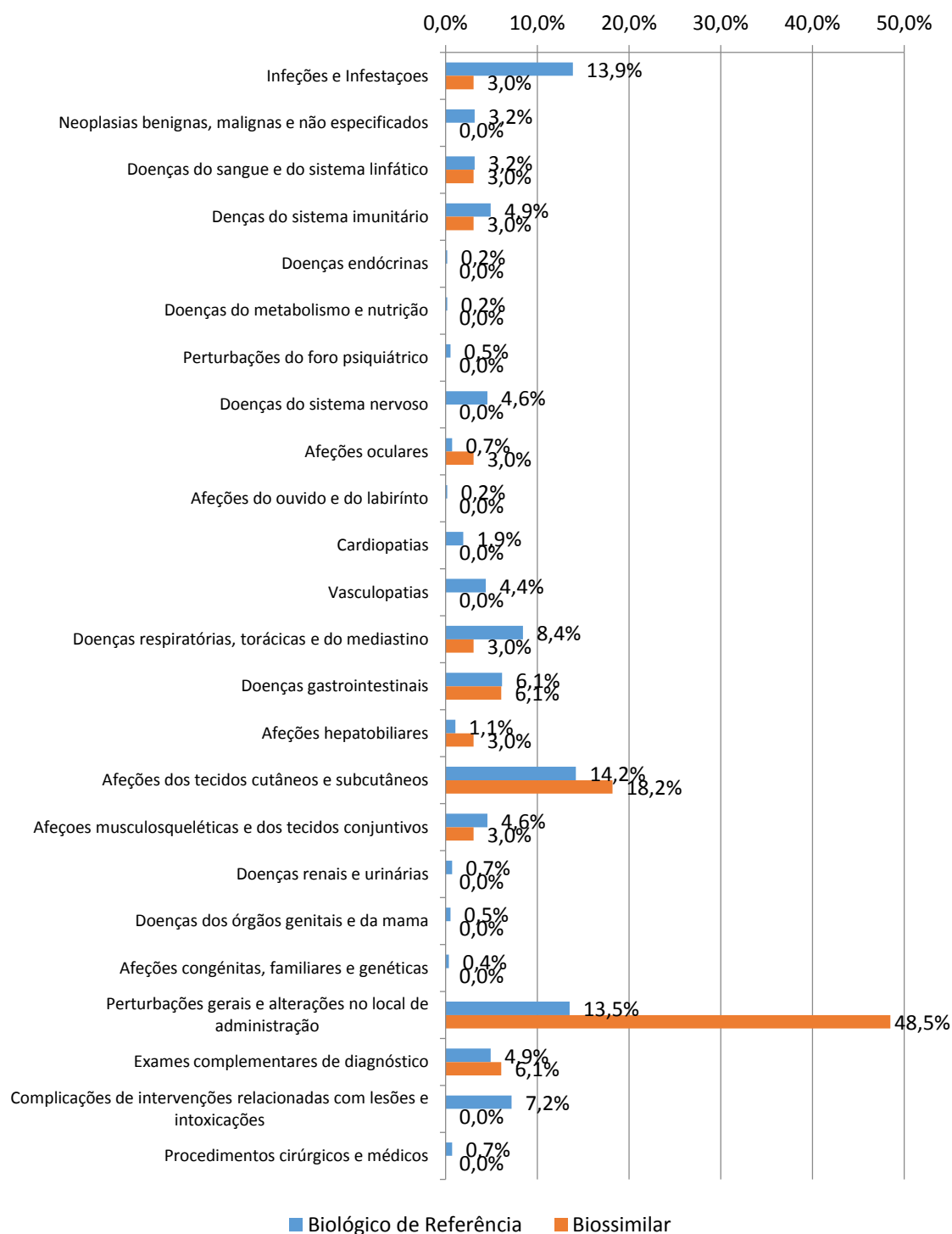


Gráfico 31 Distribuição dos SOC's notificados por tipo de medicamento. (88)

Para os medicamentos biossimilares foram notificados mais casos nos SOC's "Perturbações gerais e alterações no local de administração" e "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos". Para alguns SOC's, não foram reportados quaisquer casos referentes a medicamentos biossimilares.

Para os medicamentos biológicos de referência, todos os SOC's registaram notificações, sendo os SOC's "Perturbações gerais e alterações no local de administração", "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" e "Infeções e Infestações" aqueles que também registaram maior número de casos notificados.

A distribuição dos SOC's notificados por tipo de medicamento para as DCIs Filgrastim e Infliximab foi também analisada.

Podemos observar que, para o Filgrastim biossimilar, as SOC's que registaram maior número de casos notificados foram "Perturbações gerais e alterações no local de administração" (43,2%), "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" (13,5%), "Doenças gastrointestinais" (5,4%) e "Exames complementares de diagnóstico" (5,4%).

Das 25 SOC's, 15 não apresentaram casos associados ao Filgrastim biossimilar.

112

Para o respetivo biológico de referência, 20 das SOC's não apresentavam casos associados.

As SOC's com maior número de casos notificados são "Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino" (5,4%), seguindo-se "Infeções e Infestações", "Doenças do Sistema Imunitário", "Doenças do Sistema Nervoso" e "Cardiopatias" (2,7%).

Os dados do Lareb, embora não diferenciem entre biológico de referência e biossimilar, revelam que, para a DCI Filgrastim, os SOC's com maior número de casos notificados são "Infeções e Infestações", "Perturbações gerais e alterações no local de administração" - ambas de acordo com os dados obtidos em Portugal - e "Doenças do sangue e do sistema linfático". (92)

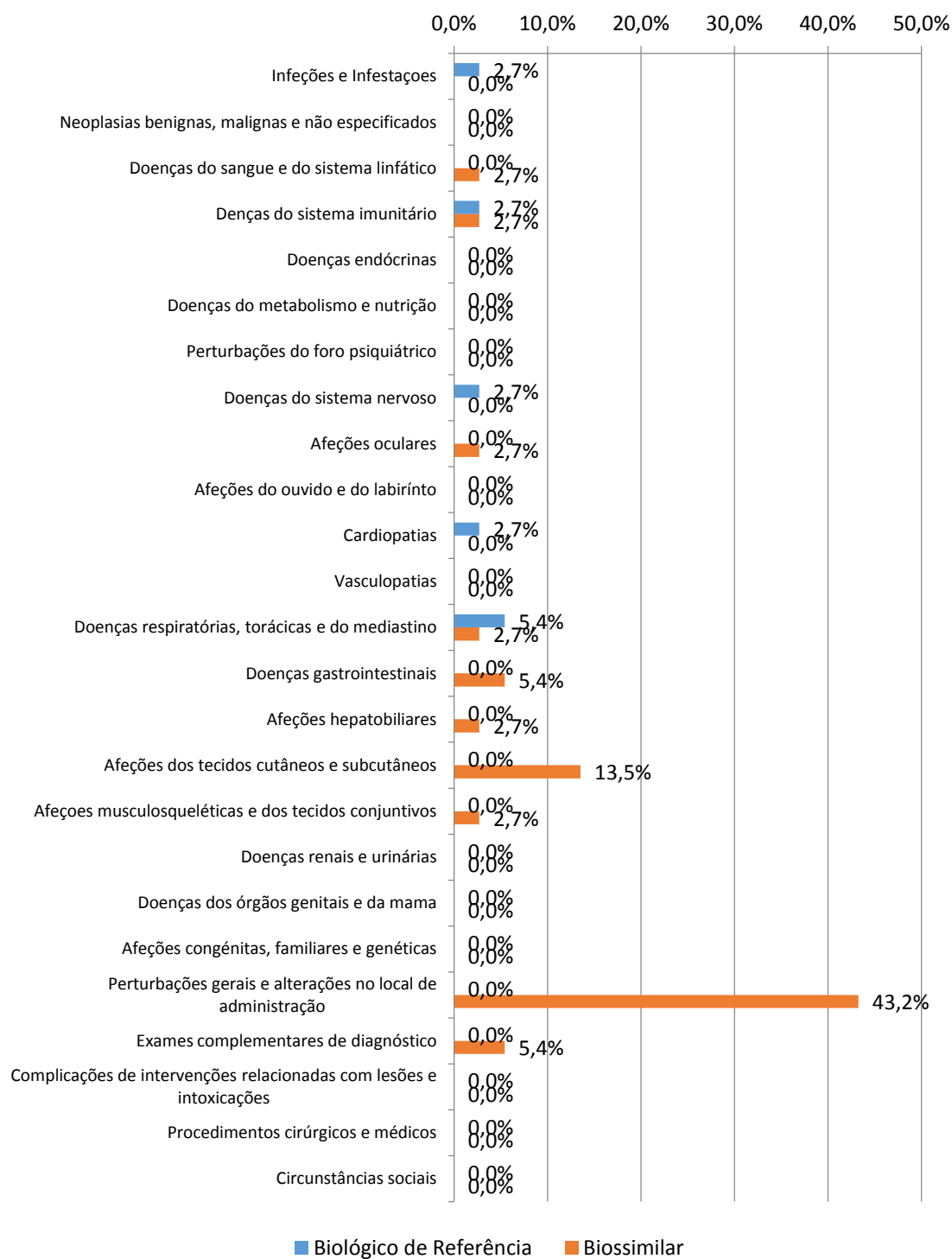


Gráfico 32 Distribuição dos SOC notificados para o medicamento Filgrastim. (88)

Para o Infliximab biossimilar, as únicas SOC's que registaram casos notificados foram "Infecções e Infestações" e "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" (apenas 0,2%).

Das 25 SOC's, 23 não apresentaram quaisquer casos associados ao Infliximab biossimilar.

Para o respectivo biológico de referência apenas a SOC "Circunstâncias sociais" não apresentava casos associados.

As SOC's com maior número de casos notificados são "Infecções e Infestações" (14,9%), "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" (14,0%) e "Perturbações gerais e alterações no local de administração" (11,3%).

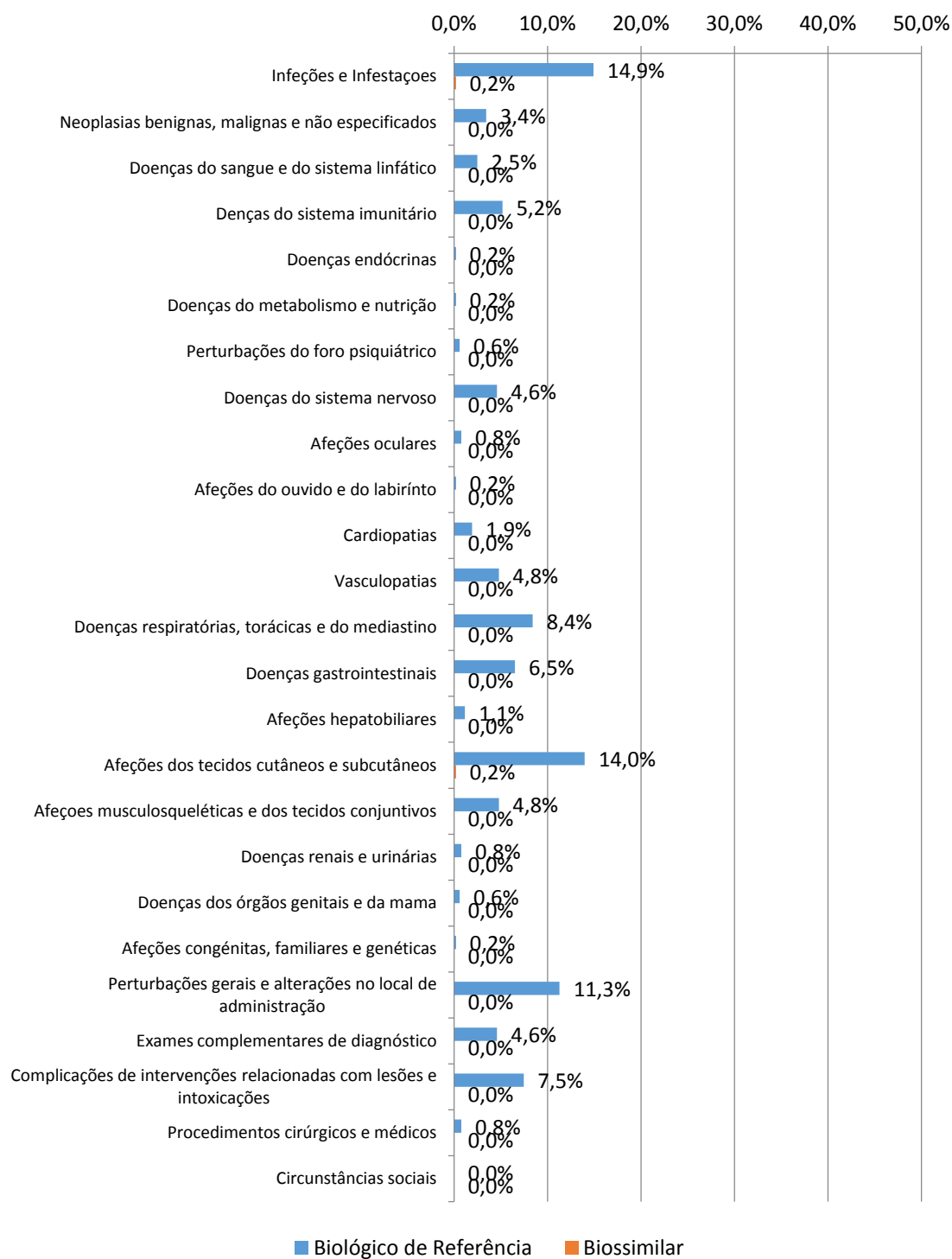


Gráfico 33 Distribuição dos SOC's notificados para o medicamento Infliximab. (88)

Em consonância com os dados obtidos no nosso estudo estão os dados do Lareb relativos à DCI Infliximab que indicam um maior número de casos notificados nos SOC's "Perturbações gerais e alterações no local de administração", "Infeções e Infestações" e " Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos". (92)

Os resultados obtidos neste estudo estão maioritariamente de acordo com outros estudos já desenvolvidos e que refletem a realidade de outros países e a realidade Europeia em geral.

5. Conclusão

Mercado de Biossimilares na Europa

O mercado Europeu viu o seu mercado de medicamentos biossimilares crescer ao longo dos últimos 9 anos: desde 2006 foram apresentados à EMA 22 pedidos de AIM. Analisando por substância ativa, foi o filgrastim o responsável por 43% dos novos pedidos de AIM.

Em Portugal, entre 2009 e 2014 assistiu-se a um crescimento do mercado de medicamentos biológicos ao mesmo tempo que os encargos com estes medicamentos diminuíram.

A entrada no mercado dos biossimilares traduziu-se numa poupança significativa, com encargos que, para os biológicos de referência, variaram entre os 44.2M€ em 2009 e os 29.3M€ em 2014.

117

Já em número de embalagens, os biossimilares viram as suas vendas aumentarem das 2655 embalagens em 2005 para mais de 85494 em 2014.

Em 2014, os biossimilares representavam já 42% do número total de embalagens de medicamentos biológicos vendidos, face aos 2% relativos ao ano de 2009.

A entrada no mercado dos medicamentos biossimilares contribuiu significativamente para a redução do PVP tanto de medicamentos biológicos de referência como dos próprios biossimilares. A diferença de PVP entre estes dois medicamentos - referência e biossimilar- passou de 17€ em 2009 para 177€ em 2014, com os preços dos dois medicamentos a baixarem consideravelmente.

Em termos de biossimilares, os encargos são consistentemente maiores com o Infliximab e menores com as Epoetinas. De salientar que o decréscimo dos encargos com os medicamentos de referência é consistente em todas as DCIs.

Em termos de número de embalagens de medicamentos biológicos, é o Infliximab o responsável pelo maior número de embalagens vendidas. Em todos os casos em que existe, para a mesma DCI, biológico de referência e biossimilar, o número de embalagens de biossimilares aumentou enquanto o número de embalagens do biológico de referência diminuiu, seguindo a tendência esperada.

Evolução da Notificação de RAMs

A análise das notificações de RAMs a medicamentos biológicos e biossimilares abrangeu o conjunto de DCIs compostas por infliximab, epoetinas, somatropina e filgrastim. As insulinas não foram incluídas nesta análise.

118

Analisando as notificações de RAMs relativas a medicamentos biológicos e biossimilares, verificamos uma tendência decrescente entre 2009 e 2013 mas um crescimento significativo em 2014, ano em que foram recebidas 92 notificações. Entre 2009 e 2014, foram consistentemente os médicos os profissionais de saúde que mais notificaram reações adversas a medicamentos biológicos e biossimilares, provavelmente devido ao caráter de administração hospitalar destes medicamentos. Seguem-se os farmacêuticos e os enfermeiros. No seu conjunto, os profissionais de saúde foram responsáveis por 33,5% do total das notificações.

Quanto à origem geográfica das notificações, apenas foram consideradas as que provinham diretamente de profissionais de saúde já que as notificações da Indústria Farmacêutica não tinham uma região geográfica associada.

Assim sendo, Lisboa e Vale do Tejo foram responsáveis pelo maior número de notificações ao longo dos últimos 5 anos (41,5%) seguindo-se a região Norte (35,9%) e a região Sul (12,7%). Em último lugar surgem o Centro e os Açores. Não existem dados referentes à Madeira. É importante referir que, para uma correta análise do perfil de notificação de cada zona geográfica, seria necessário entrar em linha de conta com a proporção de população submetida a este tipo de terapêutica ou com o número de hospitais onde estes medicamentos são administrados.

A proporção de notificações de RAMs por profissional de saúde em cada zona geográfica, revela que, de um modo geral, são os médicos quem mais notifica sendo que na zona Centro estes profissionais de saúde são responsáveis pela totalidade das notificações. De realçar o caso dos Açores, onde a totalidade das RAMs foi reportada por enfermeiros.

No geral, os farmacêuticos notificaram 13,4% das RAMs nas regiões geográficas analisadas, sendo 9,9% a percentagem atribuída aos enfermeiros.

Caracterização Demográfica e Clínica dos Casos Suspeitos de RAMs

Entre 2009 e 2014 foram analisadas 427 notificações correspondentes a casos de suspeita de reação adversa.

A idade estava reportada em 340 casos (79,6%). A grande maioria dos casos ocorreu na faixa etária dos 18 aos 64 anos, sendo as crianças - grupo etário dos 2 meses aos 3 anos e dos 3 aos 12 anos - as menos afetadas por RAMs.

A amplitude dos intervalos etários definida nas notificações era bastante desigual o que não permite a análise mais correta da distribuição das RAMs por grupo etário.

O género foi identificado em 337 casos (99,1%) do total de casos com idade reportada, referindo-se 202 casos ao género feminino e 135 ao género masculino. Para todos os grupos etários, verificou-se um maior número de casos associados ao género feminino.

O número total de RAMs descritas foi de 886 já que, a cada caso notificado, podem corresponder mais do que uma RAM. Verificou-se que cerca de 50% dos casos apresentavam apenas uma RAM. Cerca de 7% dos casos apresentavam cinco ou mais RAMs, sendo a média de 2,07.

Dos 427 casos reportados, 337 diziam respeito a medicamentos biológicos de referência e apenas 28 a medicamentos biossimilares. De salientar que em 62 casos foi impossível determinar a que tipo de medicamento estavam associados já que apenas mencionavam a DCI.

120

80% dos casos dizem respeito a reações adversas graves.

Em termos de critério de gravidade, é importante salientar que, a um mesmo caso, foram atribuídos um ou mais critérios.

O critério de gravidade era conhecido em todos os 380 casos graves sendo que 64,5% receberam esta classificação com base em critérios não especificados. A hospitalização foi o critério de gravidade mais comum. Critérios de gravidade como a morte ou a incapacidade representavam, respetivamente, 3,3% e 1,9%.

Os casos graves são igualmente frequentes tanto nos medicamentos de referência como nos biossimilares, não se verificando diferenças estatisticamente significativas na distribuição da gravidade dos casos entre estes dois tipos de medicamentos.

Caracterização Terapêutica dos Casos Suspeitos de RAMs

Dos 26 SOC's do Sistema MedDRA, o SOC "Situações na gravidez, no puerpério e perinatais" foi o único para o qual não foram reportados casos.

A maior percentagem de casos está relacionada com os SOC's "Perturbações gerais e alterações no local de administração" (31,1%), "Infeções e Infestações" (27,9%) e "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" (27,9%).

Já os SOC's que registaram menos casos associados foram os SOC's "Circunstâncias sociais" (0,2%), "Doenças endócrinas" (0,5%), "Afeções do ouvido e do labirinto" (0,5%) e "Afeções congénitas, familiares e genéticas" (0,5%).

Na grande maioria dos SOC's, são os casos envolvendo o género feminino os que têm maior expressão. Apenas constituem exceção os SOC's "Doenças renais e urinárias" (2 casos do género feminino e 3 casos do género masculino) e "Exames complementares de diagnóstico" (16 casos do género feminino e 18 casos do género masculino). É também o grupo etário dos 18 aos 64 anos o que apresenta maior número de casos, embora este grupo apresente a desvantagem, já anteriormente referida, de ser demasiado extenso.

121

Em termos de distribuição em função do tipo de medicamento podemos observar que para os medicamentos biossimilares foram notificados mais casos nos SOC's "Perturbações gerais e alterações no local de administração" e "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos". Para alguns SOC's não foram reportados quaisquer casos referentes a medicamentos biossimilares.

No caso dos medicamentos biológicos de referência, todos os SOC's registaram notificações, sendo os SOC's "Perturbações gerais e alterações no local de administração", "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" e "Infeções e Infestações" aqueles que também registaram maior número de casos notificados.

Foi também analisada a distribuição dos SOC's notificados por tipo de medicamento para as DCIs Filgrastim e Infliximab.

Das 25 SOC's, 15 não apresentaram casos associados ao Filgrastim biossimilar. As SOC's que registaram maior número de casos notificados foram "Perturbações gerais e alterações no local de administração" (43,2%), "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" (13,5%), "Doenças gastrointestinais" (5,4%) e "Exames complementares de diagnóstico" (5,4%).

Para o respetivo biológico de referência 20 das SOC's não apresentavam casos associados.

As SOC's com maior número de casos notificados são "Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino" (5,4%), seguindo-se "Infecções e Infestações", "Doenças do Sistema Imunitário", "Doenças do Sistema Nervoso" e "Cardiopatias" (2,7%).

122

No que ao Infliximab biossimilar diz respeito, das 25 SOC's, 23 não apresentaram quaisquer casos associados.

As únicas SOC's que registaram casos notificados foram "Infecções e Infestações" e "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" (apenas 0,2%).

Para o respetivo biológico de referência apenas a SOC "Circunstâncias sociais" não apresentava casos associados.

As SOC's com maior número de casos notificados são "Infecções e Infestações" (14,9%), "Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos" (14,0%) e "Perturbações gerais e alterações no local de administração" (11,3%).

Com base nestas análises podemos verificar que os biossimilares são cada vez mais utilizados e que a sua maior utilização está longe de se traduzir num maior potencial de desenvolvimento de reações adversas, desmistificando

assim uma das grandes preocupações associadas ao crescimento deste tipo de medicamento.

A sua utilização em doenças que naturalmente implicam períodos de tratamento prolongados obriga a que a farmacovigilância deste tipo de medicamentos seja uma tarefa a longo prazo.

Tendo em conta os elevados padrões de qualidade da Indústria Farmacêutica e o cada vez maior esclarecimento do público em geral e dos profissionais de saúde, aliados à consciencialização de que a farmacovigilância ativa e a notificação devem ser uma constante, esperamos que análises futuras possam corroborar - ou melhorar – os dados, sem dúvida bastante positivos, obtidos até 2014.

Bibliografia

1. *White paper sobre Inovação Biofarmacêutica*. **APIFARMA**. s.l. : disponível em http://www.apifarma.pt/apifarma/areas/biotecnologia/Documents/White%20Paper_CEB_Abril2013.pdf, abril 2013.
2. *Biosimilars – Global issues, national solutions*. **Griffiths, Ivana Knezevic and Elwyn**. s.l. : Biologicals, 2011.
3. *Biosimilar handbook*. **Association, European Generic Medicines**. s.l. : http://www.egagenerics.com/images/Website/EGA_BIOSIMILARS_handbook_en.pdf.
4. *Biosimilars of Biological Drug Therapies: regulatory, clinical and commercial considerations*. **George Dranitsaris, Eitan Amir and Kristine Dorward**. s.l. : Drugs, 2011.
5. *Safety-related Regulatory Actions for Biologicals Approved in the United States and the European Union*. **Huub Schellekens, Hubert G.M. Leufkens et al.** s.l. : JAMA - The Journal of the American Medical Association , 2008.
6. *Innovation and Competition: will biosimilars succeed?* . **Fuhr, Erwin A. Blackstone and Joseph P.** s.l. : Biotechnology Healthcare, 2012.
7. *The advent of biosimilars: challenges and risks*. **al, Rudiger Muller et.** s.l. : Swiss Medical Weekly, 2014.
8. *Follow-on biologics: challenges of the "next generation"*. **Schellekens, Huub**. s.l. : Nephrology Dialysis Transplantation, 2005.
9. *Biosimilars: the debate continues*. **Cronstein, Robert A. Colbert and Bruce N.** s.l. : Arthritis Rheum - National Institute of Health, 2011.
10. *What you need to know about Biosimilar Medicinal Products - A Consensus Information Document*. **Commision, European**. s.l. : disponível em http://ec.europa.eu/enterprise/sectors/healthcare/files/docs/biosimilars_report_en.pdf, 2013.
11. *Biosimilars in 3D – Definition, development and differentiation*. **al, Ivo Abraham et.** s.l. : Bioengineered, 2013.
12. *Segurança e eficácia clínica na substituição de medicamentos biossimilares: avaliação crítica da bibliografia*. **Fernandes, João Gonçalves e João Pedro**. s.l. : Revista Portuguesa de Farmacoterapia, Janeiro 2015, Vol. 7.
13. *Biosimilars: the process is the product. The example of recombinant streptokinase*. **Longstaff, C. Thelwell and C.** s.l. : Journal of Thrombosis and Haemostasis, 2014.
14. *Anti-neoplastic biosimilars – the same rules as for cytotoxic generics cannot be applied*. **Mellstedt, H.** s.l. : Annals of Oncology, 2013.
15. *Worldwide experience with biosimilar development*. **Woollett, Mark McCamish and Gillian**. s.l. : mAbs, 2011.
16. *Comparability to establish Biosimilarity*. **Visser, Jan**. s.l. : Sandoz Biopharmaceuticals, Hexal AG - CMC Strategy Forum Europe 2014, 2014.
17. *Comparative testing and pharmacovigilance of biosimilars*. **Roger, Francesco Locatelli and Simon**. s.l. : Nephrology Dialysis Transplantation, 2006.
18. *Biosimilar therapeutics – what do we need to consider?* . **Schellekens, Huub**. s.l. : Nephrology Dialysis Transplantation Plus, 2009.
19. *Challenges in bioanalytical assays for biosimilars*. **Chen, Xun Wang and LingSing**. s.l. : Bioanalysis, 2014.
20. *The challenge of biosimilars*. **H. Mellstedt, D. Niederweiser and H. Ludwig**. s.l. : Annals of Oncology, 207.
21. *The Economics of Biosimilars*. **Fuhr, Erwin A. Blackstone and Joseph P.** s.l. : American Health and Drug Benefits, 2013, Vol. 6.
22. *The protein science of biosimilars*. **Covic, Martin Kuhlmann and Adrian**. s.l. : Nephrology Dialysis Transplantation, 2006.

23. *Risk Management of biosimilars in oncology: each medicine is a work in progress.* **Crow, Arnold G. Vulto and Stacy A.** s.l. : Targ Oncol, 2012.
24. *Generics, chemisimilars and biosimilars: is clinical testing fit for purpose?* **Warren, John B.** s.l. : British Journal of Clinical Pharmacology, 2012.
25. *Generics, chemisimilars and biosimilars.* .
26. *Guideline on similar biological medicinal products containing monoclonal antibodies - non-clinical and clinical issues.* **EMA/CHMP/BMWP/403543/2010.** s.l. : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2012/06/WC500128686.pdf, 2012.
27. *Approval of the first biosimilar antibodies in Europe – a major landmark for the biopharmaceutical industry.* **Reichert, Alain Beck and Janice M.** s.l. : mAbs, 2013.
28. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: quality issues (revision 1).* **EMA/CHMP/BWP/247713/2012.** s.l. : disponível em <http://www.ebe-biopharma.eu/uploads/Modules/Newsroom/ema:chmp:bwp:247713:2012.pdf>, 2012.
29. *Quality by Design (QbD): Manufacturing Sciences para o séc. XXI.* **Gouveia, José Cardoso Menezes e Francisca.** s.l. : Boletim do CIM, Centro de Informação do Medicamento, OF, Julho-Setembro 2014.
30. *ICH Topic Q6B – Specifications: Test procedures and Acceptance Criteria for Biotechnological/Biological Products.* **CPMP/ICH/365/96.** s.l. : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002824.pdf, Setembro 1999.
31. *Guideline on similar biological medicinal products containing biotechnology-derived proteins as active substance: non-clinical and clinical issues.* **EMA/CHMP/BMWP/42832/2005.** London : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003920.pdf, 2006.
32. *ICH Topic E10 - Choice of control group and related issues in Clinical Trials.* **CPMP/ICH/364/96.** s.l. : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500002925.pdf, January 2001.
33. *Clinical programs in the development of similar biotherapeutic products: rationale and general principles .* **Berghout, Alexander.** s.l. : Biologicals, 2011.
34. *Guideline on Risk Management Systems for Medicinal Products for Human Use.* **EMA/CHMP/96268/2005.** London : disponível em <http://www.emwa.org/Documents/Freelancer/riskmanagement/rmp%20guidelines.pdf>, 2005.
35. *Diretiva 2001/83/CE do Parlamento Europeu e do Conselho de 6 de novembro de 2001.* s.l. : disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2001_83_consol_2012/dir_2001_83_cons_2012_pt.pdf & .
36. *Diretiva 2010/84/UE do Parlamento Europeu e do Conselho de 15 de dezembro de 2010.* s.l. : disponível em http://ec.europa.eu/health/files/eudralex/vol-1/dir_2010_84/dir_2010_84_pt.pdf .
37. *ICH Topic E2E - Pharmacovigilance Planning.* **ICH.** s.l. : disponível em http://www.ich.org/fileadmin/Public_Web_Site/ICH_Products/Guidelines/Efficacy/E2E/Step4/E2E_Guideline.pdf, November 2004.
38. *Emerging patient safety issues under health care reform: follow-on biologics and immunogenicity.* **Mackey, Bryan A. Liang and Timothy.** s.l. : Therapeutics and Clinical Risk Management, 2011.
39. *Guideline on immunogenicity assessment of Biotechnology-derived therapeutic proteins.* **EMA/CHMP/BMWP/14327/2006.** London : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC500003946.pdf, 2007.

40. *Immunogenicity of biopharmaceuticals*. **Michele Kessler, David Goldsmith and Huub Schellekens**. s.l. : Nephrology Dialysis Transplantation, 2006.
41. *Biosimilars: opportunity or cause for concern*. **Mikhail, Simon Roger and Ashraf**. s.l. : Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 2007.
42. *Pure red-cell aplasia "epidemic"- mystery completely revealed?* **Francesco Locatelli, Lucia Del Vecchio and Pietro Pozzoni**. s.l. : Peritoneal Dialysis International - International Society for Peritoneal Dialysis, 2007.
43. *Effective pharmaceutical regulation needs alignment with doctors*. **Hans C. Ebbers, Toine Pieters, Hubert G. Leufkens and Huub Schellekens**. s.l. : Drug Discov. Today, February 2012.
44. *Today's challenges in Pharmacovigilance. What can we learn from Epoetins?* **Hans C. Ebbers, Aukje K. Mantel-Teeuwisse, Ellen H.M. Moors, Huub Schellekens and Hubert G. Leufkens**. s.l. : Drug Saf. , April 2011.
45. *Pure red cell aplasia due to follow-on epoetin*. **Sai Ram Keithi-Reddy, Sadayandi Kandasamy and Ajay K. Singh**. s.l. : Kidney International - International Society of Nephrology, 2008.
46. *Guideline on immunogenicity assessment of Biotechnology-derived therapeutic proteins*. **EMA/CHMP/BMWP/14327/2006**. London : s.n., 2007.
47. *On the Regulatory Approval Pathway of Biosimilar Products*. **Chow, Ju Wang and Sein-Chung**. s.l. : Pharmaceuticals, 2012.
48. *Refusal Assessment Report for Alpheon*. **EMA**. s.l. : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000585/WC500070792.pdf, 2007.
49. *The Continuum of Comparability extends to Biosimilarity: how much is enough and what clinical data are necessary?* **Woollett, M. McCamish and G.** s.l. : Clinical Pharmacology & Therapeutics, April 2013.
50. *ICH Topic Q5E – Comparability of Biotechnological/Biological Products subject to changes in their manufacturing process*. **CPMP/ICH/5721/03**. s.l. : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2009/09/WC50002805.pdf, Junho 2005.
51. *Rebif - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation*. **EMA**. London : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Procedural_steps_taken_and_scientific_information_after_authorisation/human/000136/WC500048684.pdf, 2014.
52. *Mercado de Medicamentos Genéricos em Portugal*. **Gabinete de Estudos e Projectos (GEP) Infarmed, I.P.** 2014.
53. *Statistical and regulatory considerations in assessments of interchangeability of biological drug products*. **László Tóthfalusi, László Endrényi and Shein-Chung Chow**. s.l. : Eur. J. Health Econ, 2014.
54. *Questions and answers on biosimilar medicines (similar biological medicinal products)*. **EMA/837805/2011**. London : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Medicine_QA/2009/12/WC500020062.pdf, 2012.
55. *Biosimilar medicines and cost-effectiveness*. **Simoens, Steven**. s.l. : ClinicoEconomics and Outcomes Research, 2011.
56. *Pharmacoeconomics of cancer therapies: considerations with the introduction of biosimilars*. **Taylor, David Henry and Carrie**. s.l. : Seminars in Oncology, 2014, Vol. 4.
57. *Analytical tools for characterizing biopharmaceuticals and the implications for biosimilars*. **Steven A. Berkowitz, John R. Engen, Jeffrey R. Mazzeo and Graham B. Jones**. s.l. : Nat Rev Drug Discov, 2013.
58. *Are biosimilars the next tool to guarantee cost-containment for pharmaceutical expenditures?*. **al., María-Isabel Farfan-Portet et.** s.l. : European Journal of Health Economics, 2014.

59. *ASBM survey of European prescribers understanding and knowledge of biosimilar medicines*. **ASBM**. s.l. : disponível em http://www.europabio.org/sites/default/files/report/asbm_physician_survey_full_report_v2.pdf.
60. *Biosimilars and Regulatory Authorities*. **Paola Minghetti, Paolo Rocco, Lucia del Vecchio and Francesco Locatelli**. s.l. : Nephron Clinical Practice, 2011.
61. *The role of generic medicines and biosimilars in oncology in low-income countries*. **L. Renner, F.A. Nkansah and N.O. Dodoo**. s.l. : Annals of Oncology, 2013.
62. *Assessing biosimilar uptake and competition in European markets*. **Informatics, IMS Institute for Healthcare**. s.l. : disponível em http://www.imshealth.com/imshealth/Global/Content/Corporate/IMS%20Health%20Institute/Insights/Assessing_biosimilar_uptake_and_competition_in_European_markets.pdf , October 2014.
63. *Searching for Terra Firma in the Biosimilars and Non-original Biologics Market – Insights for the coming decade of change*. **Biase, Sarah Rickwood and Stefano Di**. s.l. : IMSHealth, 2013.
64. *Expert perspectives on biosimilar monoclonal antibodies in breast cancer*. **J. Cortés, G. Curigliano and V. Diéras**. s.l. : Breast Cancer Res Treat, 2014.
65. *EPAR for Accofil – Annex 1: Summary of Product Characteristics*. **EMA**. s.l. : disponível em http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/003956/human_med_001798.jsp&mid=WC0b01ac058001d124, 2014.
66. *The New Biosimilar Era: the Basics, the Landscape and the Future*. **Lovenworth, Stanton J**. s.l. : Bloomberg Law, Vol. 2012.
67. *EPAR for Omnitrope*. **EMA/164541/2012**. London : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Assessment_Report_-_Variation/human/000607/WC500137237.pdf, 2012.
68. *The challenge of indication extrapolation for infliximab biosimilars*. **al, Brian G. Feagan et.** s.l. : Biologicals, 2014.
69. *EPAR for Bemfola*. **EMA/CHMP/50313/2014**. London : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Summary_for_the_public/human/002615/WC500166821.pdf, 2014.
70. *Is extrapolation of the safety and efficacy data in one indication to another appropriate for biosimilars?* . **Lee, Howard**. s.l. : The American Association of Pharmaceutical Scientists Journal, 2014.
71. *EPAR for Remsima*. **EMA/CHMP/589317/2013**. London : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/002576/WC500151486.pdf, 2013.
72. *Rituximab and biosimilars – equivalence and reciprocity*. **Zaina P. Qureshi, Jametta S. Magwood, Sarveshwari Singh and Charles L. Bennett**. s.l. : Biosimilars, 2013.
73. *The Portuguese Society of Rheumatology position paper on the use of biosimilars*. **al, João Eurico Fonseca et.** s.l. : Acta Reumatol. Port., 2014.
74. *European Regulatory Guidelines for Biosimilars*. **Mikhail, Andrzej Wiecek and Ashraf**. s.l. : Nephrology Dialysis Transplantation, 2006.
75. *Biosimilar drugs: current status*. **Singh, Rajiv Kumar and Jagjit**. s.l. : International Journal of Applied and Basic Medical Research, 2014.
76. *The emergence of Biosimilar Insulin Preparations – a cause for concern?* . **David R. Owens, Wolfgang Landgraf, Andrea Schmidt, Reinhard G. Bretzel and Martin K. Kuhlmann**. s.l. : Diabetes Technology & Therapeutics, 2012.
77. *Withdrawal Assessment Report for Insulin Human Rapid Marvel*. **EMA/CHMP/317778/2007**. London : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500067086.pdf, 2008.

78. *Guidelines on Evaluation of Similar Biotherapeutic Products (SBPs). Standardization, WHO Expert Committee on Biological.* Geneva : s.n., 19 to 23 October 2009.
79. *The importance of Pharmacovigilance – Safety Monitoring of medicinal products.* WHO. 2002.
80. *O Sistema Português de Farmacovigilância.* **Maria Teresa Herdeiro, Mónica Ferreira, Inês Ribeiro-Vaz, Jorge Junqueira Polónia, Altamiro Costa-Pereira.** s.l. : Acta Médica Portuguesa - Revista Científica da Ordem dos Médicos, 2012.
81. *Estratégias para aumentar a sensibilidade da farmacovigilância em Portugal.* **Inês Ribeiro Vaz, Maria Teresa Herdeiro, Jorge Polónia e Adolfo Figueiras.** s.l. : Revista Saúde Pública, 2011.
82. *Safer medicines, safer use of medicines, safer patients – what UMC is doing to help it happen.* **Centre, The Uppsala Monitoring.** s.l. : disponível em <http://www.who-umc.org/graphics/27916.pdf>.
83. *Reações Adversas a Medicamentos – Análise da base de dados do Sistema Nacional de Farmacovigilância (SVIG).* **José Cabrita da Silva, Maria Augusta Soares e Sofia de Oliveira Martins.** 2012.
84. *Despacho n.º 18419/2010, de 2 de Dezembro, (DR, 2.ª série, n.º 239, de 13 de Dezembro de 2011).* s.l. : disponível em https://www.infarmed.pt/portal/page/portal/INFARMED/LEGISLACAO/LEGISLACAO_FARMACEUTICA_COMPILADA/TITULO_IV/110-Z1A1A_Desp_18419_2010.pdf.
85. **EMA.** s.l. : http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages%2Fmedicines%2Flanding%2Fepar_search.jsp&mid=WC0b01ac058001d124&searchTab=searchByAuthType&alreadyLoaded=true&isNewQuery=true&status=Authorised&status=Withdrawn&status=Suspended&status=Refused&keyword=Enter.
86. *Public statement on Filgrastim Ratiopharm (filgrastim) - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union .* **EMA/348290/2011, Human Medicines Development and Evaluation.** s.l. : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/3_May_2011.
87. *Public statement on Valtropin (somatropin) - Withdrawal of the marketing authorisation in the European Union.* **Evaluation, EMA/356690/2012 Human Medicines Development and.** s.l. : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Public_30_May_2012 .
88. **INFARMED, I.P.** s.l. : Direção de Gestão do Risco de Medicamentos.
89. *How much are biosimilars used in clinical practice? A retrospective Italian population-based study of Erythropoiesis-stimulating agents in the years 2009-2013.* **Ingrasciotta Y., Giorgianni F., Bolcato J., Chinellato A., Pirolo R., Tari D.U. et al.** s.l. : BioDrugs, 2015, Vol. 29.
90. *Resumo das Características do Medicamento.* **EMA.** s.l. : disponível em http://www.ema.europa.eu/docs/pt_PT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/002778/WC500151489.pdf.
91. *suspeitas, EudraVigilance - Base de Dados Europeia de notificações de reações adversas medicamentosas.* s.l. : disponível em <http://www.adrreports.eu/pt/index.html>.
92. **Centre, Lareb - Netherlands Pharmacovigilance.** s.l. : disponível em <http://databank.lareb.nl/Bijwerkingen?lang=en>, Acedido a 15 de outubro de 2015.
93. *Clinical Experience with Zarzio in Europe: what have we learned?* **Gascón P., Tesch H., Verpoort K., Rosati M.S., Salesi N., Agrawal S. et al.** s.l. : Support Care Cancer, 2013.